

**SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN VON
1-AMINO-MORPHANTHRIDIN-5,11-
BZW. -6,11-DIONEN**

Manfred Dürr

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552314_0072

SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN VON
VON 1-AMINO-MORPHANTHRIDIN-5,11- BZW. -6,11-DIONEN

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Manfred Dürr

aus Nürnberg

München 1978

1.Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

2.Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Severin

Tag der mündlichen Prüfung: 12.5.1978



Meiner Frau gewidmet

Diese Arbeit entstand auf Anregung und unter
Anleitung von

Herrn Professor Dr. F. Eiden

am Institut für Pharmazie und Lebensmittel-
chemie der Ludwig-Maximilians-Universität
München.

Für die wertvollen wissenschaftlichen und
praktischen Ratschläge sowie die stets groß-
zügige Förderung dieser Arbeit spreche ich
Herrn Prof. Dr. F. Eiden meinen herzlichen
Dank aus.

Fräulein K. Caunits möchte ich für die zuverlässige Mitarbeit im Labor, Frau I. Stekker für die Anfertigung der NMR-Spektren und der CHN-Analysen sowie Herrn Dr. Lerche für die Aufnahme der Massenspektren danken.

INHALTSVERZEICHNIS

Theoretischer Teil

	Seite
A. Einleitung	3
B. Trennung der isomeren 1-Amino-morph- anthridindione	6
C. Reaktionen der 11-Carbonylgruppe	14
1. Reduktion mit Natriumborhydrid	14
1.1 unter Erhaltung des Morphanthridingerüsts	14
1.2 unter Lactam-Lacton-Umlagerung	19
2. Reaktionen mit Hydroxylamin	30
2.1 an unsubstituiertem Morphanthridindion	30
2.2 an 1-Amino-morphanthridindion	34
D. Reaktionen der 1-Aminogruppe	35
1. unter Ringschluß zum Benzazepino-chinazolin	36
2. mit CH-aciden Aldehyden	41
E. Ringschlußreaktionen von β -Aminocarbonyl- verbindungen	53

	Seite
1. Reaktion mit Formamidacetal	53
2. Reaktionen mit Acetamidacetal	56
3. Reaktionen mit Propionamid- und Phenylacetamidacetal	69
4. Reaktionen mit Pyrrolidonacetal	79
F. Zusammenfassung	89

Praktischer Teil

Inhaltsverzeichnis	94
--------------------	----

Experimentelle Angaben	99
------------------------	----

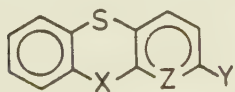
<u>Literaturverzeichnis</u>	141
-----------------------------	-----

A. Einleitung

Die meisten der in den letzten 20 Jahren entwickelten Psychopharmaka sind heterocyclischer Natur. Neben den beruhigend und angstlösend wirkenden Benzodiazepinen spielen vor allem die tricyclischen Neuroleptika und Thymoleptika eine gewichtige Rolle.

Diese zuletzt genannten Heterocyclen lassen sich nach chemischen Gesichtspunkten in kondensierte 6,6,6- sowie 6,7,6-Ringsysteme ordnen:

I) Kondensierte, psychopharmakologisch wirksame, tricyclische 6,6,6-Systeme



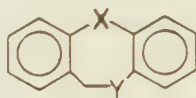
Y = Halogen, Alkyl, Acyl

a) Phenothiazine: X = NR, Z = CH

b) Azaphenothiazine: X = NR, Z = N

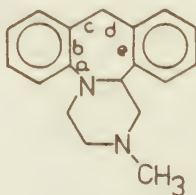
c) Thioxanthene: X = C=CH-R, Z = CH

II) Kondensierte, psychopharmakologisch wirksame, tricyclische
6,7,6-Systeme



- a) Dibenzo-azepine: $X = NR$, $Y = CH_2$
- b) Dibenzo-diazepine: $X = NR$, $Y = NR$
- c) Dibenzo-oxepine: $X = C=CH-R$, $Y = O$
- d) Dibenzo-thiepine: $X = C=CH-R$, $Y = S$

In neuerer Zeit hat man auch bei kondensierten heterocyclischen Substanzen mit vier Ringen psychopharmakologische Eigenschaften gefunden und dabei ist das Hexahydro-dibenzo[b,e]-pyrazino[1,2-a]azepin (Mianserin) besonders interessant.

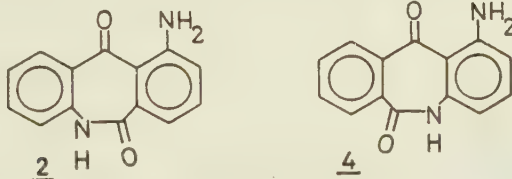


Mianserin

Teil dieses heterocyclischen Systems ist das Dibenzo[b,e]azepin. Dieses Ringsystem wurde hinsichtlich seiner psychopharmakologischen Eigenschaften bisher weniger systematisch untersucht als die erwähnten Dibenzo[b,f]azepine.

Problemstellung

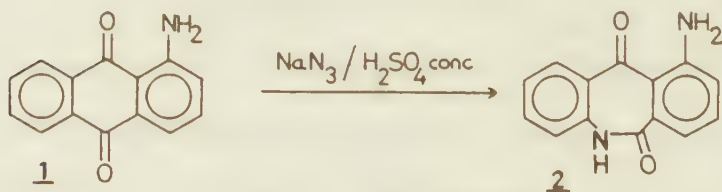
Ein Dibenzo[b,e]azepin-Derivat ist das 1-Amino-morphanthridindion 2. Nach Vorversuchen von Gülke²⁾ schien bei der von Palazzo beschriebenen Synthese neben 2 auch die Bildung des Isomeren 4 möglich.



Es sollte nun versucht werden, die Isomeren 2 und 4 zu isolieren und sie als Ausgangssubstanzen zu Synthesen neuer, auch heterocyclisch kondensierter Dibenzo[b,e]azepine zu verwenden.

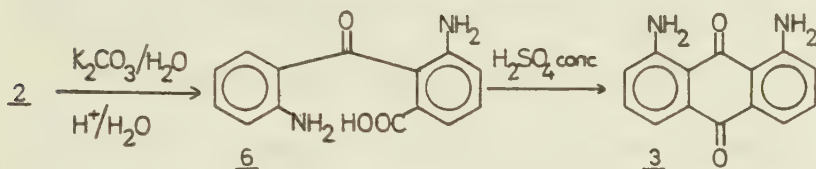
B. Darstellung und Trennung der isomeren 1-Amino-5,6-dihydro-morphanthridin-5,11-bzw -6,11-dione.

Die Synthese von 1-Amino-5,6-dihydro-morphanthridin-5,11-dion 2 durch Umsetzung von 1-Amino-anthrachinon 1 mit Stickstoffwasserstoffsäure wurde 1953 von Caronna und Palazzo beschrieben¹⁾. Obwohl die Schmidt-Reaktion an beiden Carbonylgruppen möglich erscheint und damit vier isomere 1-Amino-morphanthridindione denkbar sind, soll bei dieser Umsetzung nach Angaben der italienischen Autoren nur eine Verbindung entstehen, und zwar das Amino-morphanthridindion 2.

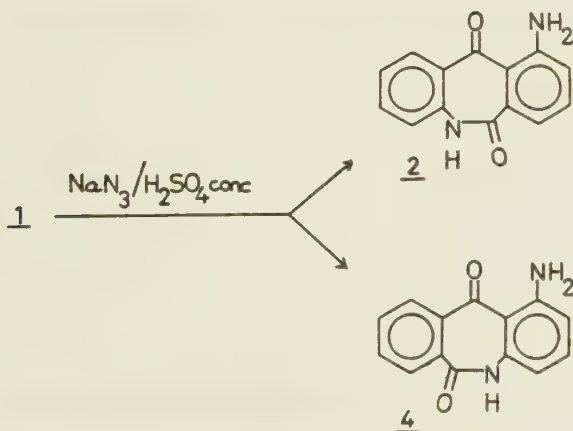


Zum Beweis wurde die Lactamgruppe in alkalischer Lösung hydrolysiert und das so entstandene Produkt mit konzentrierter Schwefelsäure erhitzt. Dabei bildete sich das 1,8-Diami-

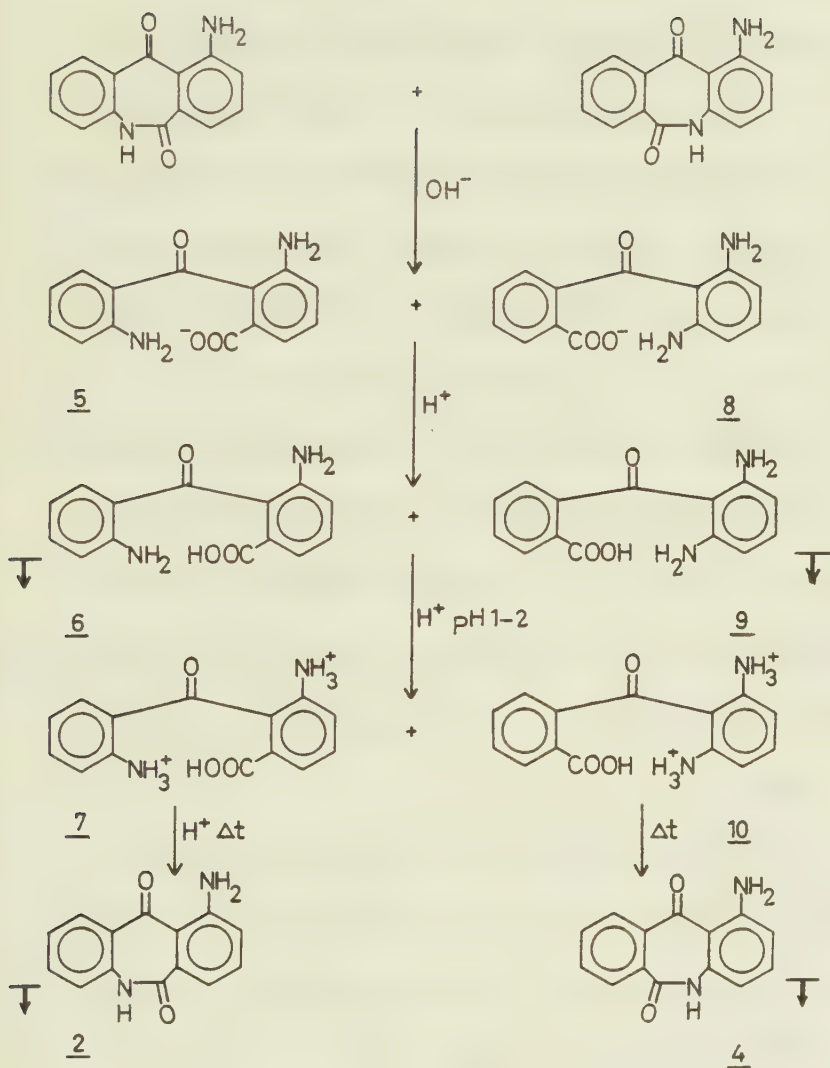
no-anthrachinon 3, das ebenso wie die Carbonsäure 6 isoliert werden konnte.



Gülke²⁾ wies jedoch 1973 darauf hin, daß das 1H -NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes neben dem breiten Signal für das Amidproton bei 10.87ppm ein zweites kleineres Signal bei 10.70ppm zeigt, das ebenfalls nach D_2O -Zusatz verschwindet. Demnach liegen hier offensichtlich die strukturisomeren 2 und 4 nebeneinander vor.



Ich versuchte nun die Existenz von zwei Isomeren zu beweisen und ein Verfahren zu finden, mit dem die Verbindungen getrennt werden können. Dies gelang nicht durch fraktionierte Kristallisation oder mit chromatographischen Methoden²⁾. Schließlich fand ich eine auch für präparative Maßstäbe zufriedenstellende Trennmethode. Diese besteht darin, daß das Substanzgemisch alkalisch hydrolysiert und anschließend die Lösung vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert wird. Dabei gehen die Aminocarbonsäuren, die im neutralen pH-Bereich ausfallen, wieder in Lösung. Beim Erwärmen der Lösung fällt dann das Isomere 4 aus. Durch Einengen des Filtrates im Vakuum erfolgt bei zunehmender Wasserstoffionenkonzentration der Ringschluß zum Isomeren 2, das dann ebenfalls ausfällt.



Trennung der Isomeren 2 und 4

Für beide Verbindungen wurde die gleiche Summenformel gefunden. Die Massenspektren zeigen neben dem Molekülpeak bei $M^{+}238$ Fragmentierungsmuster und Signalintensitäten, die weitgehend übereinstimmen. Die Abspaltung der Aminogruppe führt zum Bruchstück $m/e222$, die Eliminierung der Carbonylgruppen zu den Fragmenten $m/e210$ und $m/e182$. Die beiden Isomeren unterscheiden sich deutlich durch den Schmelzpunkt: Schmp. 4 251°C , Schmelzbereich 2 $276-78^{\circ}\text{C}$; das nach Caronna und Palazzo isolierbare Isomerengemisch schmilzt zwischen 243°C und 248°C . Dünnschichtchromatographisch war bei den Verbindungen 2 und 4 auch bei Verwendung verschiedener Laufmittel ein Unterschied nicht zu finden.

Die Strukturzuordnung der voneinander getrennten Isomeren war nun dadurch möglich, daß das Isomere 2 die von Caronna und Palazzo formulierte Identitätsreaktion gab (Bildung von 3), das Isomere 4 hingegen nicht.

Das IR-Spektrum zeigt für das Isomere 4 Banden bei 3360cm^{-1} und 3470cm^{-1} ($-\text{NH}_2$), sowie bei 1660cm^{-1} ($-\text{NH}-\text{CO}-$). Im Spektrum des Isomeren 2 erscheint eine Carbonylgruppe bei 1630cm^{-1} mit zwei Schulterbanden im Bereich höherer Wellenzahlen.

Auffällig unterscheiden sich die ^1H -NMR-Spektren:

4: 8.3-8.0ppm (dd, 7-H) , 7.9-7.7ppm (m, 8-,9-,10-H) ,
7.5-6.4ppm (m, 6 arom.H und NH_2 -Signal, nach D_2O -Zugabe ist ABX-Muster erkennbar) ,

2: 7.9-7.0ppm (m, 7 arom.H) , 6.1ppm (s breit, NH_2 ,
 D_2O -Austausch möglich)

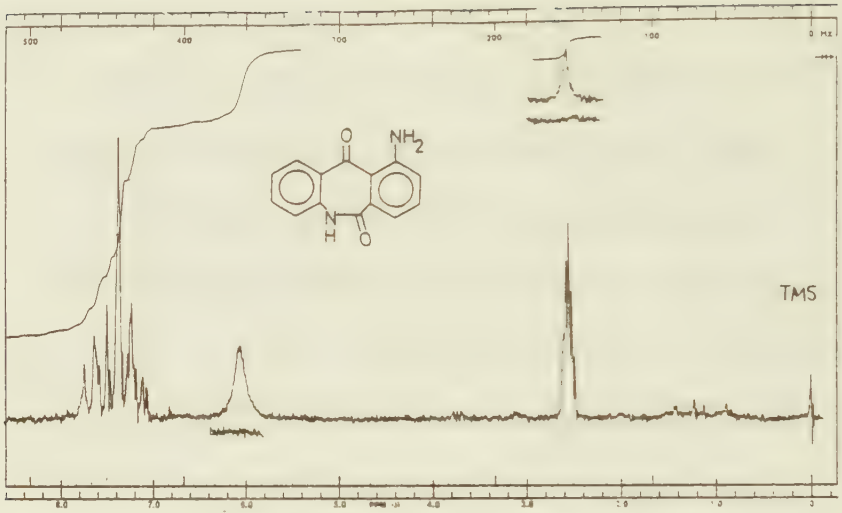


Abb. 1: NMR-Spektrum von 2 in DMSO-d₆

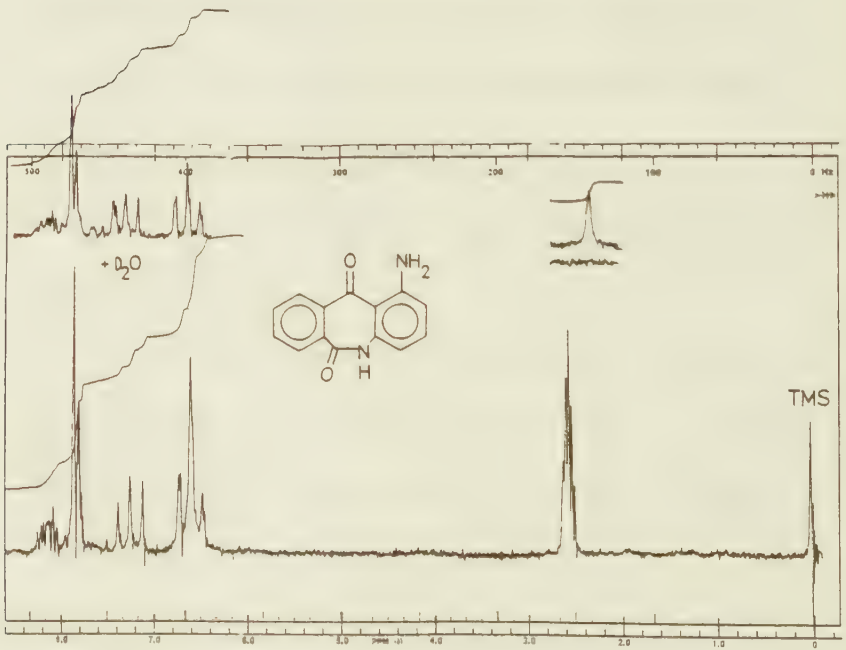


Abb. 2: NMR-Spektrum von 4 in DMSO-d₆

Auch die UV-Spektren von 2 und 4 waren zur Unterscheidung der beiden Isomeren geeignet. 2 λ_{max} : 393(log ϵ =3.59)nm, 323(log ϵ =3.53)nm ; 4 λ_{max} : 390(log ϵ =3.59)nm, 300(log ϵ =3.91)nm.

Im Kernresonanzspektrum des durch Schmidt-Reaktion erhaltenen Isomerengemisches geben die Integrationsverhältnisse der Amidsignale die Isomerenanteile wieder: 2 = 68%, 4 = 32%. Durch die beschriebene Abtrennung erhielt ich die beiden Verbindungen in einem Verhältnis von 64% zu 36% bei einer maximalen Ausbeute von 88%.

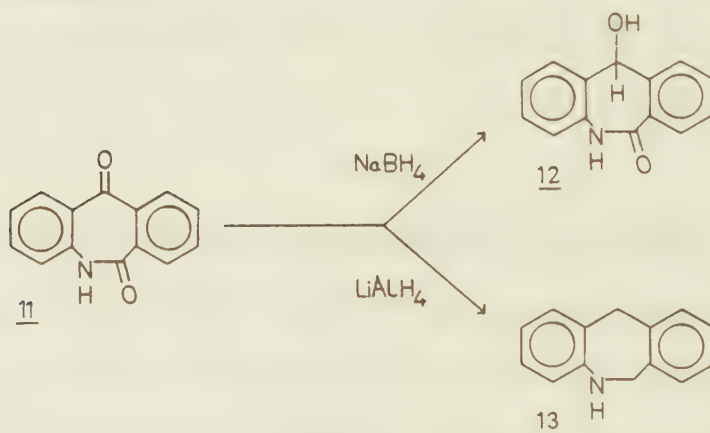
Da ich beabsichtigte, die Aminogruppe in 1-Stellung und die Carbonylgruppe in 11-Stellung des Morphanthridingerüsts als Ansatzpunkte für verschiedene Ringschlüsse zu verwenden, untersuchte ich die Reaktivität dieser funktionellen Gruppen.

C. Reaktionen der 11-Carbonylgruppe

C.1 Reduktion mit Natriumborhydrid

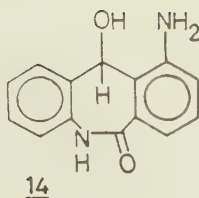
C.1.1 Erhaltung des Morphanthridingerüsts

Reduktionen von 5,6-Dihydro-morphanthridin-5,11-dion mit Natriumborhydrid und Lithiumalanat sind in der Literatur beschrieben³⁾.



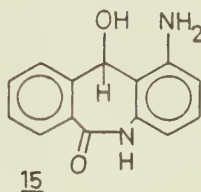
Auch die beiden 1-Amino-morphanthridindione **2** und **4** reagierten mit Natriumborhydrid bei Zimmertemperatur zu Alkoholen (**14** und **15**).

2



NaBH_4

4



Es entstanden farblose Verbindungen, deren IR-Spektren einander weitgehend ähneln. Gut zu erkennen sind zwei scharfe Banden für die primäre Aminogruppe bei 3395cm^{-1} und bei 3295cm^{-1} neben einer verbreiterten Bande bei 3185cm^{-1} . Im Carbonylbereich ist nach Reduktion der Ketongruppe in 11-Stellung nur noch die Amidbande bei 1660cm^{-1} zu sehen. Durch den Molekülionenpeak M^+240 und die Abspaltung von Wasser zum Basispeak $m/e222$, die von einem Übergangssignal m^+206 begleitet wird, bestätigen die Massenspektren die Formeln 14 und 15.

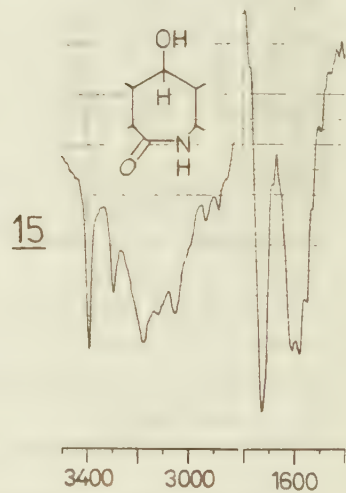
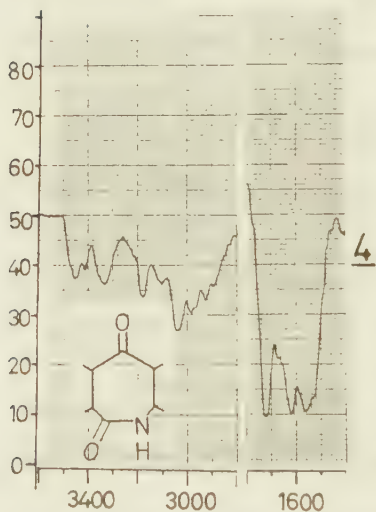
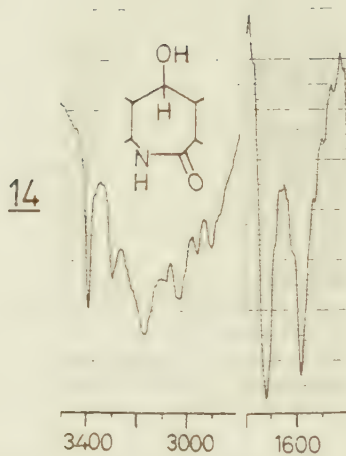
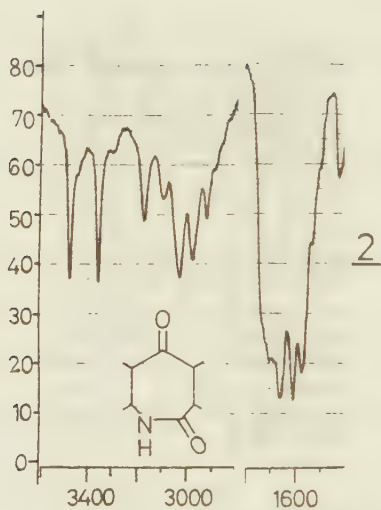


Abb. 3: Vergleich der IR-Spektren(Ausschnitte) der isomeren Amino-morphanthridindione 2 und 4 vor und nach der Reduktion mit Natriumborhydrid (in KBr).

Durch die ^1H -NMR-Spektren schließlich sind die beiden Isomeren deutlich unterscheidbar. Die bei 2 und 4 besprochenen Signalmuster der aromatischen Protonen sind auch nach der Reduktion der Carbonylgruppe fast unverändert erhalten geblieben. Bei 15 ist das ABX-Muster der Ringprotonen nun nicht mehr durch das breite Signal der beiden Aminprotonen überdeckt. Dieses Signal ist bei beiden Isomeren zu höherem Feld verschoben und erscheint zusammen mit dem Signal des Hydroxylprotons bei 5.4ppm. Nach D_2O -Zusatz verschwindet dieses breite Signal. Auffällig ist im Spektrum von 15 die Kopplung des Diphenylmethan-Protons (d, 5.89ppm, $J=4\text{Hz}$, nach D_2O -Zugabe s) mit dem Hydroxylproton (5.4ppm). Das Spektrum von 14 zeigt dagegen für das Diphenylmethan-Proton ein Singulett bei 5.86ppm.

Auch bei diesem Isomerenpaar unterscheiden sich die Amidprotonen durch ihre chemische Verschiebung: 14 10.20ppm (s, breit, D_2O -Tausch), 15 10.13ppm (s, breit, D_2O -Tausch).

Die Lage der Aminprotonen stimmt hingegen bei 14 und 15 überein: 5.38ppm

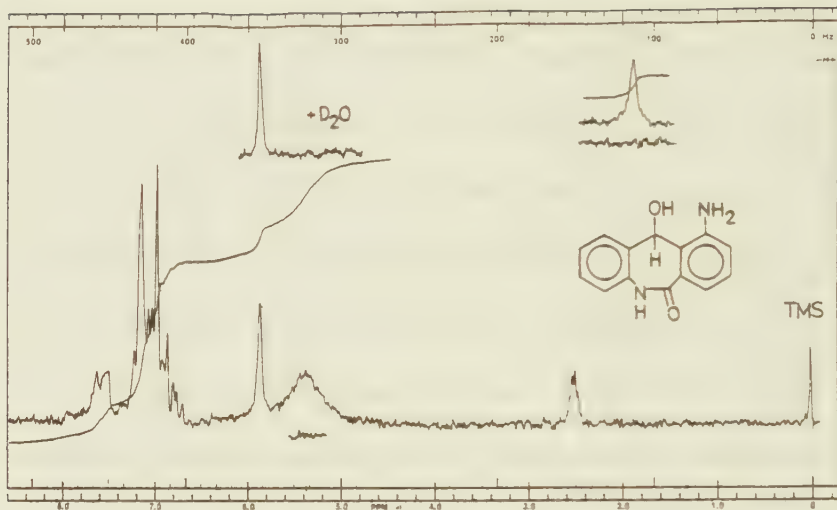


Abb. 4: NMR-Spektrum von **14** in DMSO-d₆

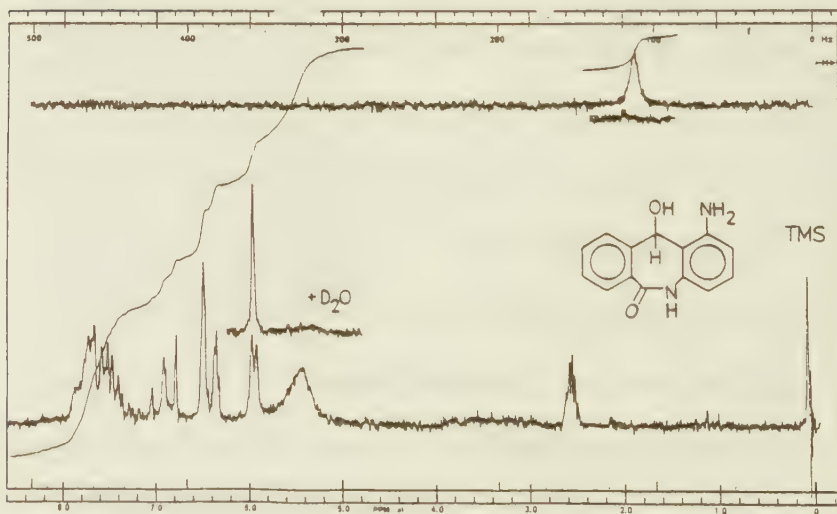


Abb. 5: NMR-Spektrum von **15** in DMSO-d₆

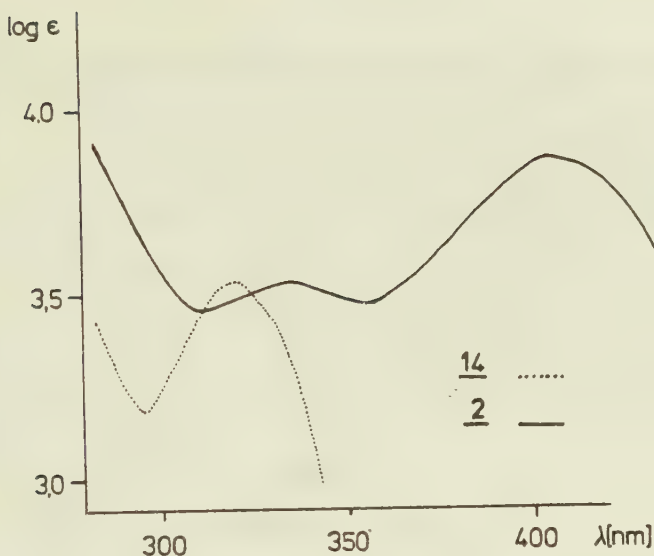
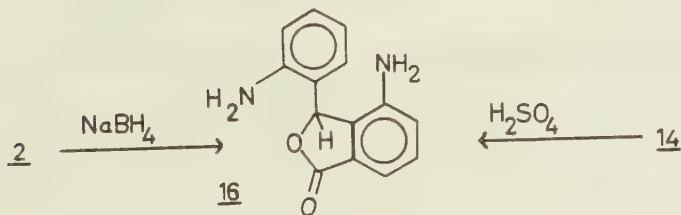


Abb. 6: UV-Kurven von 2 und 14 (in Dioxan)

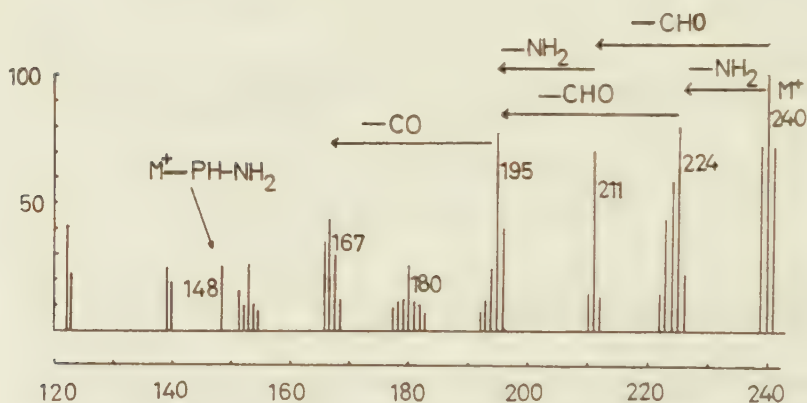
C.1.2 Lactam-Lacton-Umlagerung

In der Siedehitze nahm die Reduktion des 1-Amino-5,6-dihydro-morphanthridin-5,11-dions 2 mit Natriumborhydrid einen anderen Verlauf: es entstand das γ -Lacton 16.



IR-Spektrum: 3470cm^{-1} , 3370cm^{-1} , 3330cm^{-1} und 3295cm^{-1}
(NH-Banden), 1745cm^{-1} (Lacton- CO).

Das Massenspektrum bestätigt mit dem Molekülionenpeak M^+_{240} und seinem Aufspaltungsmuster die vorgeschlagene Struktur.



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: 7.5-6.5ppm (m, 7arom.H und 1 Diphenyl-
methan-Proton); 5.43ppm und 5.30ppm (2s, breit, Signale
für zwei NH_2 -Gruppen, nach D_2O -Zugabe austauschbar).

Die gleiche Verbindung 16 erhielt ich in quantitativen
Ausbeuten beim Erhitzen von 14 in schwefelsaurer Lösung.

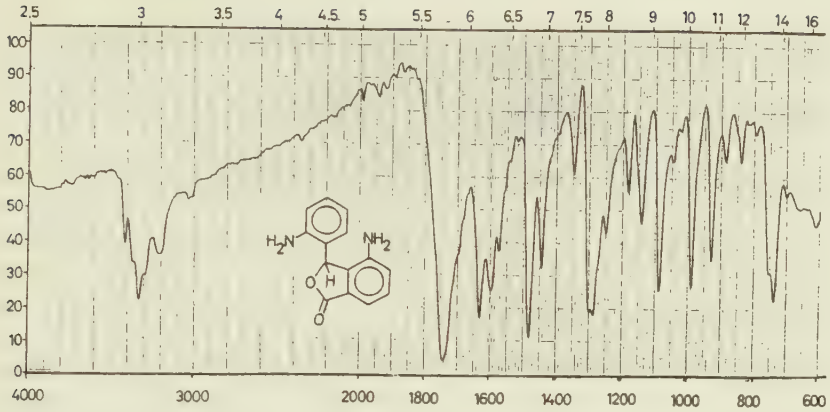


Abb. 7: IR-Spektrum von 16 in KBr

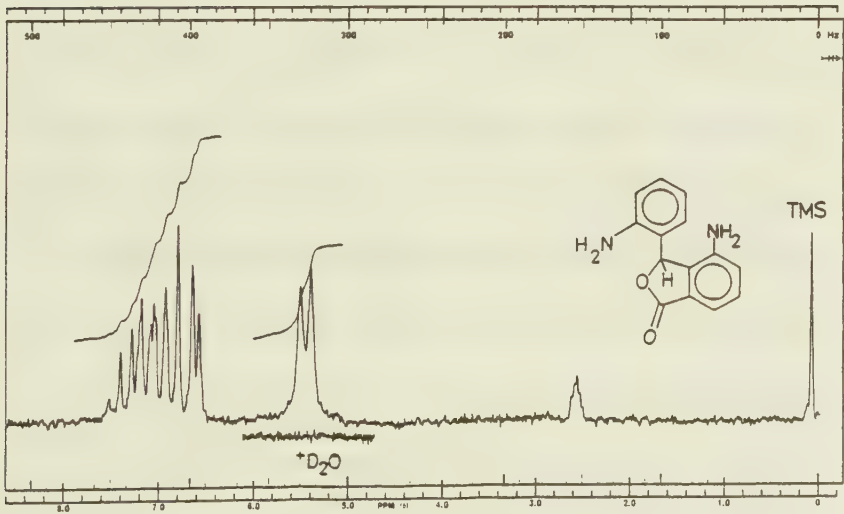
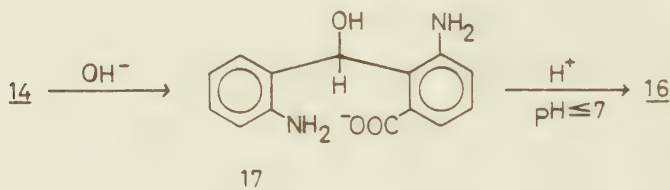


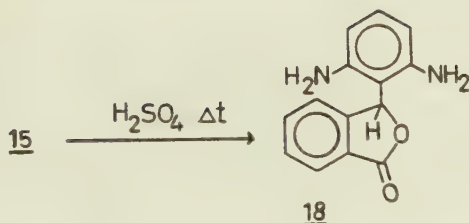
Abb. 8: NMR-Spektrum von 16 in DMSO-d₆

14 wird im Gegensatz zu 2 nur sehr langsam durch 6N-Natronlauge hydrolysiert. Erst nach mehreren Stunden Erhitzen trat vollständige Lösung ein. Bereits beim vorsichtigen Neutralisieren mit verd. Schwefelsäure schloß sich der Lactonring; Säureüberschuß und Erwärmen der Lösung beschleunigten den Vorgang.



Versuche, auch das 1-Amino-5,6-dihydro-morphanthridin-6,11-dion nach der Reduktion mit Natriumborhydrid in ein Lacton umzulagern, führten -auch in der Siedehitze- ausschließlich zu dem bereits formulierten sekundären Aminoalkohol 15.

Nach dem Erhitzen von 15 mit 2N-Schwefelsäure ließ sich dünnstschichtchromatographisch eine Vielzahl von Reaktionsprodukten nachweisen. Da im IR-Spektrum eine Bande bei 1740cm^{-1} zu erkennen ist, war anzunehmen, daß dieses Substanzgemisch das gesuchte Lacton enthielt.



Um zu beweisen, daß die Lactam-Lacton-Umlagerung auch bei 15 möglich ist, erhitzte ich 15 mit Phthalsäureanhydrid im Verhältnis 1:2 in Pyridin 24 Stunden zum Sieden und erhielt nach dem Aufarbeiten gelbliche, hochschmelzende Kristalle. Auch die Umsetzung des Aminoalkohols 14 mit Phthalsäureanhydrid führte zu einem hochschmelzenden Reaktionsprodukt, unabhängig davon, ob als Lösungsmittel wäßriges oder wasserfreies Pyridin benutzt worden war. Die IR-Spektren dieser neuen Verbindungen unterscheiden sich deutlich von 14 und 15.

14 / 15: 3395 , 3295 , 3185 - 1660 (cm^{-1})

19 / 20: - - - 1775 , 1725 + je 2 Schulterbanden

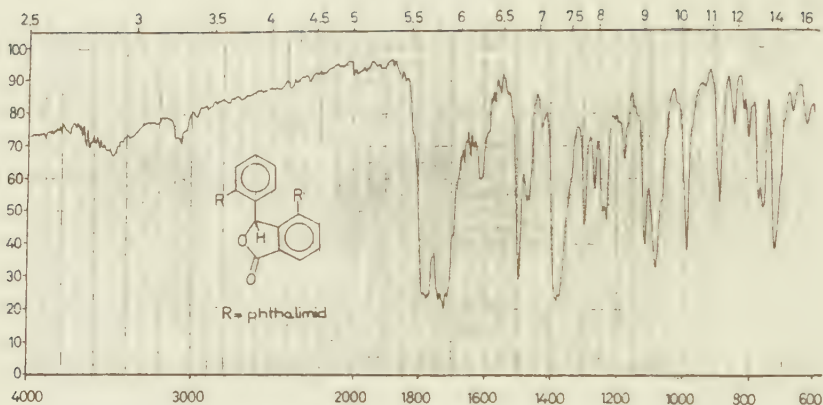
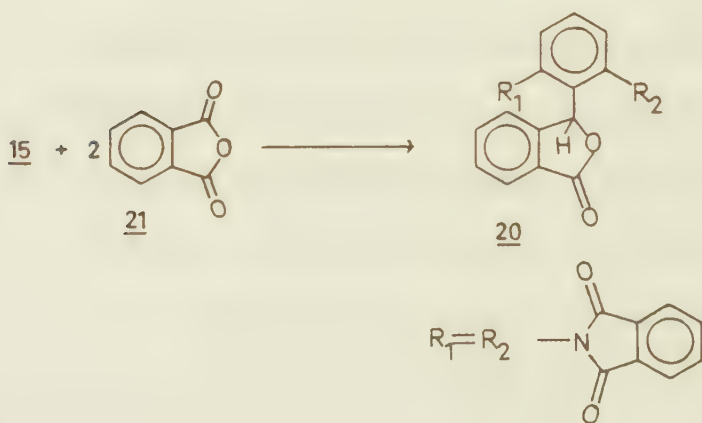


Abb. 9: IR-Spektrum von 19 in KBr

Da im MS der Molpeak M^+500 auftritt, war somit folgende Umsetzung anzunehmen:

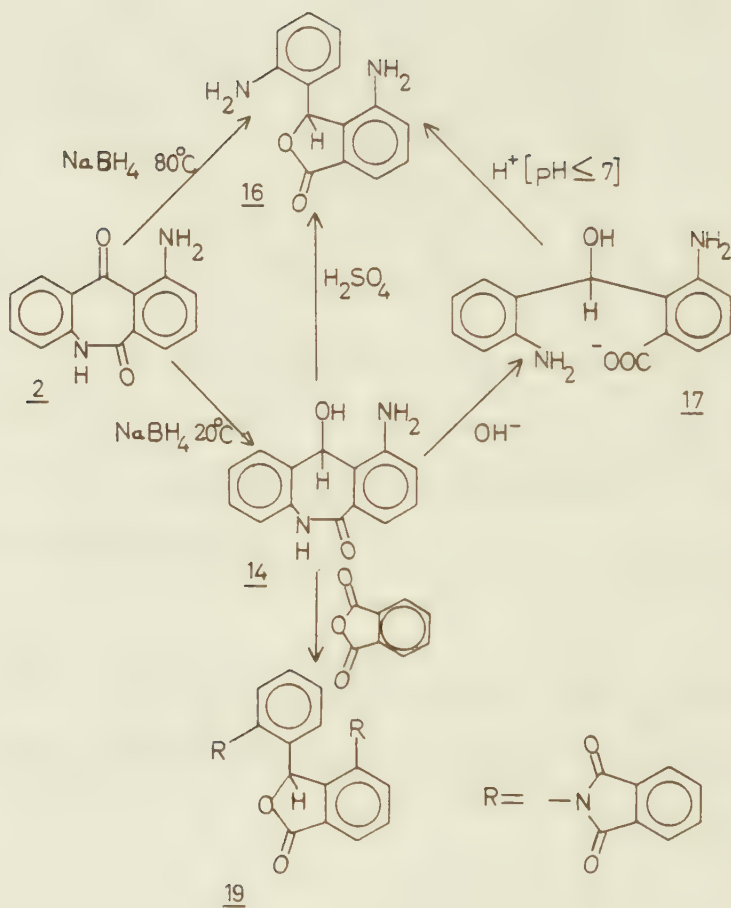


Entsprechend auch:

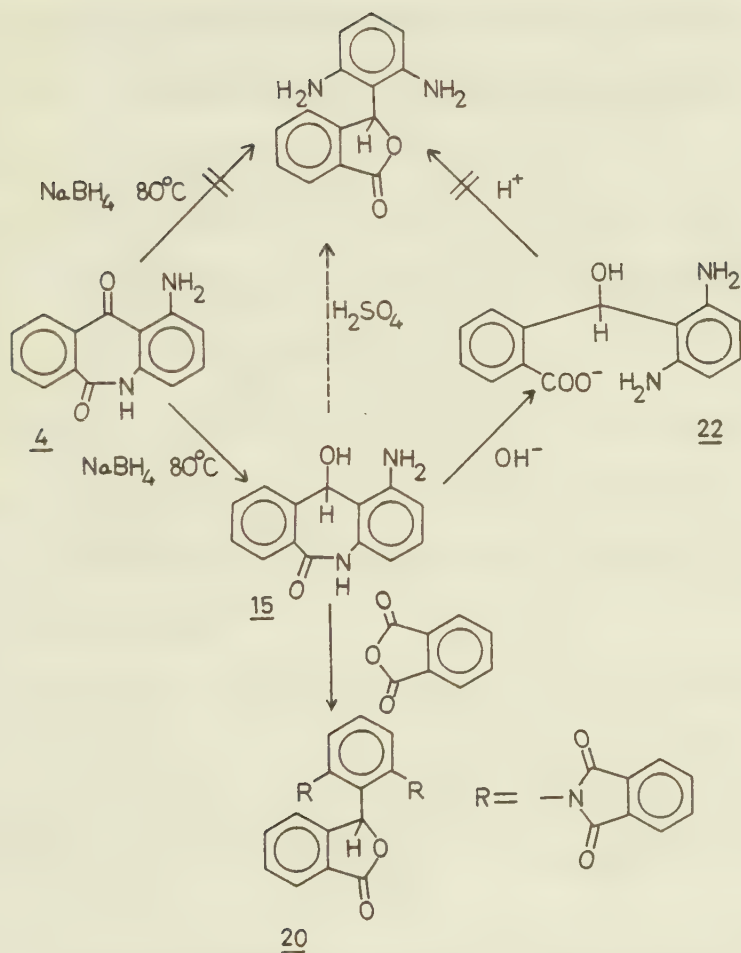


Die ^1H -NMR-Spektren stehen in Einklang mit den angegebenen Strukturformeln: keine Amid- und Aminprotonen, das Proton des Lactonringes als Singulett bei 6.95ppm (19) bzw 6.8ppm (20). Die aromatischen Multipletts erscheinen zwischen 7.1 bis 7.6ppm und 7.8 bis 8.4ppm (19); bei 20 zwischen 7.4 bis 8.3ppm.

Auch 15 ließ sich alkalisch zu 22 hydrolysieren, der Lactonringschluß fand jedoch in saurer Lösung auch beim Erhitzen nicht statt.

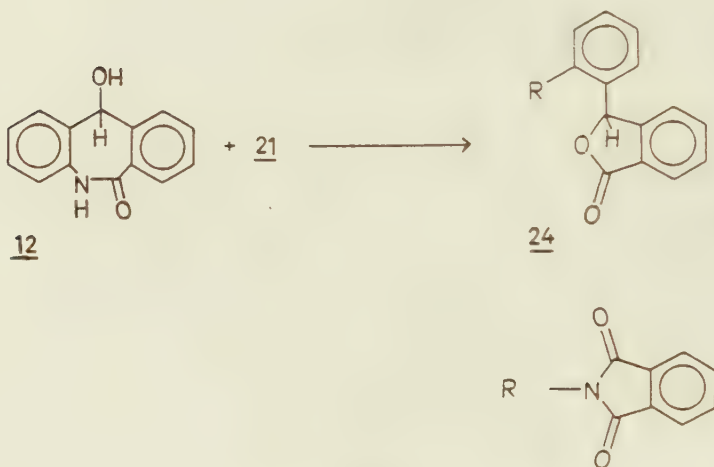


Lactam-Lacton-Umlagerungen bei 14

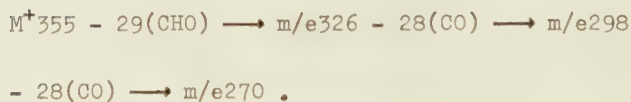


Lactam-Lacton-Umlagerungen bei 15

Die Reaktion des 1-ursubstituierten 5,6-Dihydro-morphanthridin-5-on-11-ols mit Phthalsäureanhydrid verlief in der beschriebenen Weise unter Bildung des Lactons 24.



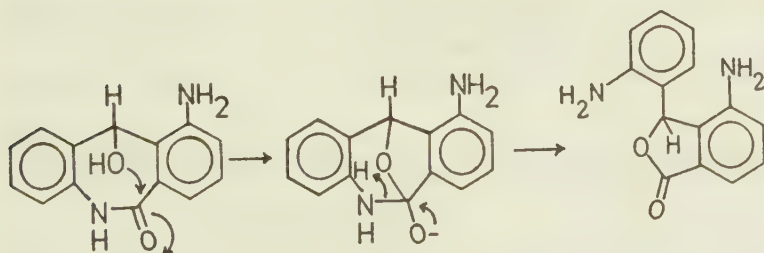
Im MS ist folgendes Fragmentierungsschema zu erkennen:



Im ^1H -NMR-Spektrum ist neben dem Aromatenmultiplett bei 7.4 bis 8.2ppm das aliphatische Proton als Singulett bei 6.8ppm zu beobachten.

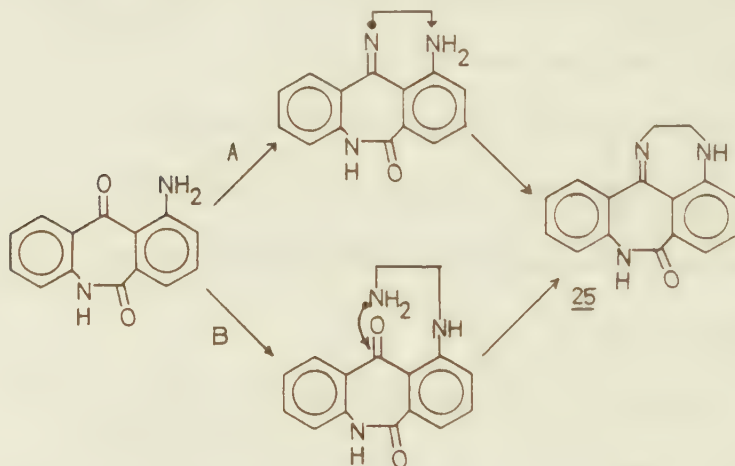
Die beschriebenen Untersuchungen zeigen, daß bei der Reduktion des Amino-morphanthridin-5,11-dions mit Natriumborhydrid in der Kälte oder bei milder Erwärmung der Lactonring erhalten bleibt, während bei Temperaturen über 80°C die Umlagerung quantitativ stattfindet. In der Hitze lagert sich das Lactam 14 sowohl in verd. schwefelsaurer Lösung als auch in wasserfreiem Milieu um.

Für den Reaktionsablauf kann man einen nucleophilen Angriff der alkoholischen Gruppe am Carbonyl-Kohlenstoffatom der Amidgruppe annehmen, dem dann die Spaltung der Amidbindung folgt⁴⁾.



C.2 Reaktionen mit Hydroxylamin

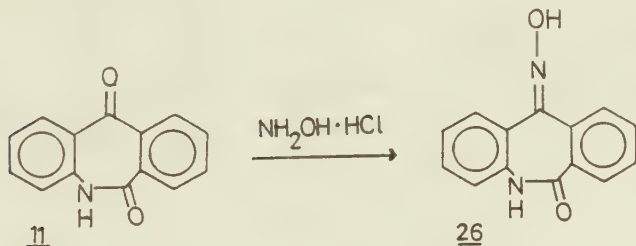
Die Darstellung von Morphanthridin-diazepinen setzt voraus, daß die Carbonylgruppe in 11-Stellung in eine Azomethin-
gruppe überführt werden kann. Solche Kondensationen können bei Diphenylketonen schwierig sein⁵⁾.



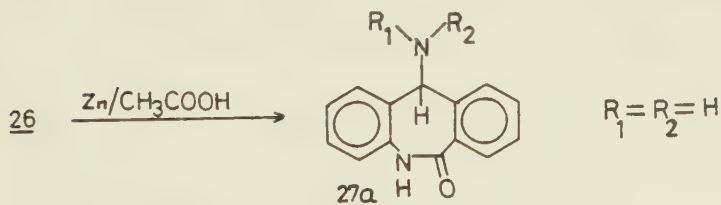
C.2.1 Reaktionen an 1-unsubstituiertem Morphanthridindion.

Um die Reaktionsfähigkeit der Carbonylgruppe in Morphanthridindionen zu prüfen, setzte ich das unsubstituierte Morphanthridindion 11 mit Hydroxylamin-hydrochlorid um und erhielt

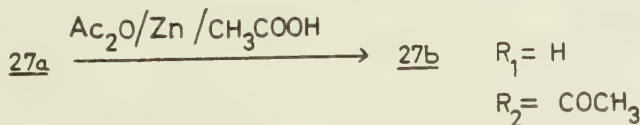
in 60proz. Ausbeute ein 5,6-Dihydro-morphanthridin-5-on-
-11-oxim³⁾⁶⁾.



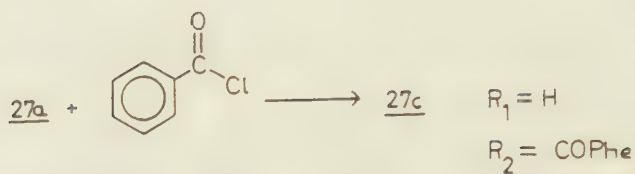
Nach der Reduktion mit Zinkstaub in Eisessig konnte ich eine
farblose, kristalline Substanz 27a isolieren.



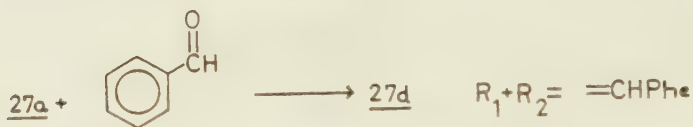
Durch Reduktion des Oxims mit Zinkstaub in Eisessig/Acetanhy-
drid ließ sich 11-Acetylamino-5,6-dihydro-morphanthridin-5-on
27b herstellen.



Bei der Reaktion von 27a mit Benzoylchlorid bildete sich das
farblose Amid.



27b erhielt ich durch Umsetzung von 27a mit Benzaldehyd.

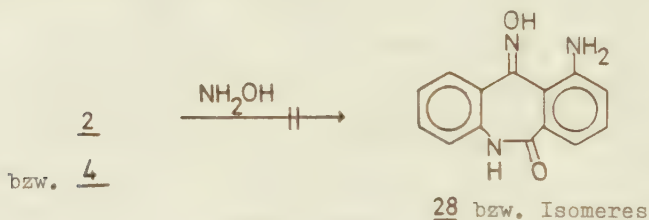


Spektraldaten der 11-Amino-morphanthridin-5-one 27a-d

Substanz	IR(cm^{-1})	$^1\text{H-NMR}$ (ppm, d_6 -DMSO)	MS
<u>27a</u>	3400 (NH) 3320 (NH) 3170 (NH) 1670 (NH)	8.83(s, breit-1H, D_2O -Tausch) 7.9-6.4(m, 8arom.H) 6.0(s, Diphen.methan-H) 5.3(s, breit, 2H nach D_2O -Zusatz Austausch)	M^+224 -16(NH_2) $\rightarrow$ m/e208 -28(NH_2) $\rightarrow$ m/e180
<u>27b</u>	3280 (NH) 3210 (NH) 1665 (CO) 1655 (CO)	10.6(s, breit, 1H, D_2O -Tausch) 9.14(d, $J=9\text{Hz}$, 1H, D_2O -Tausch) 7.9-7.1(m, 8arom.H) 6.2(d, $J=9\text{Hz}$, 1H, nach D_2O -Zusatz s) 2.1(s, CH_3)	M^+266 -43(CH_3CO) $\rightarrow$ m/e223 -58(CH_3CONH) $\rightarrow$ m/e208
<u>27c</u>	3450 (NH) 3200 (NH) 1690 (CO) 1640 (CO)	8.73 u. 8.21(s, breit, je 1H, D_2O -Tausch) 8.0-6.8(m, 13arom.H) 5.85(s, 1H, Diphen.- methan-H)	M^+328 -18(H_2O) m/e $^+$ 293 $\rightarrow$ m/e310 -76(C_6H_4) $\rightarrow$ m/e234 -26(CN) $\rightarrow$ m/e208
<u>27d</u>	3400 (NH) 1680 (CO) 1605 (CN)	8.35-7.5(m, 13arom.H) 8.65(s, Azomethin-H) 6.2(s, Diphen.methan-H) (in CF_3COOD)	M^+312 -77(C_6H_5) $\rightarrow$ m/e235 -27(HCN) m/e $^+$ 185 $\rightarrow$ m/e208

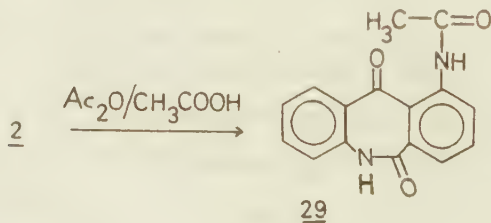
C.2.2 Reaktionen an 1-Amino-morphanthridindion

Ich versuchte nun die Ergebnisse, die ich bei den Reaktionen des 1-unsubstituierter 5,6-Dihydro-morphanthridin-5,11-dions erzielt hatte, auf die 1-Amino-5,6-dihydro-morphanthridindione 2 bzw 4 zu übertragen. Jedoch gelang die Umsetzung mit Hydroxylamin zum Oxim nicht.



Der Grund hierfür mag darin liegen, daß die Verbindungen als phenyloge Säureamide eine zu geringe Carbonylaktivität besitzen.

Durch Acetylierung der Aminogruppe in 2 versuchte ich die Carbonyleigenschaften der Ketogruppe in 11-Stellung zu steigern.

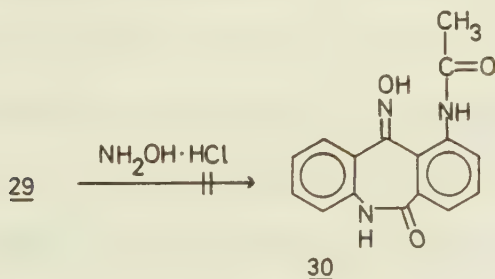


Das gelbe, kristalline Acetyl-Derivat 29 zeigt ein Massenspektrum mit folgendem Fragmentierungsschema:



1H -NMR-Spektrum: 11.03 und 10.0 ppm (s, je 1H, gegen D_2O austauschbar), 2.1 ppm (s, CH_3).

Beim Versuch 29 mit Hydroxylamin-hydrochlorid zum Oxim umzusetzen, erhielt ich nach zwölfstündigem Erhitzen zwar ein Reaktionsgemisch, in dem die Ausgangsverbindung 29 nicht mehr nachzuweisen war; es gelang jedoch nicht, das gewünschte Oxim 30 unter der Vielzahl der Produkte zu isolieren.

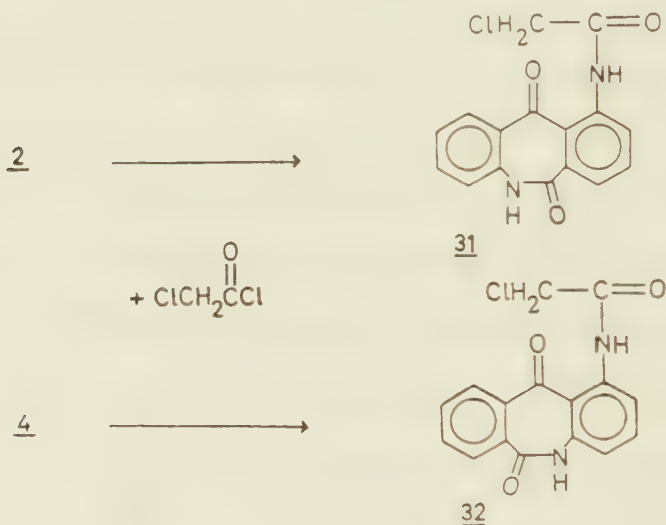


D. Reaktionen der 1-Aminogruppe

Nachdem der auf Seite 30 mit A bezeichnete Weg nicht zum Erfolg führte, versuchte ich den Weg B zu gehen.

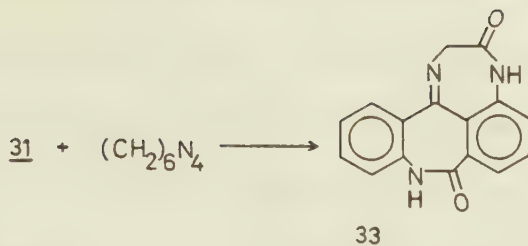
D.1 Ringschluss zum Benzazepino-chinazolin

Ich setzte 2 bzw 4 mit Chloracetylchlorid um und isolierte jeweils eine farblose Substanz²⁾.



Analysen, IR-NMR- und Massenspektren der beiden Substanzen passen zu den Formeln 31 und 32 .

Um das Diazepin 33 herzustellen, versuchte ich, 31 nach einer von Placevic und Kaifez angegebenen Methode mit Hexamethylen-tetramin umzusetzen⁷⁾.



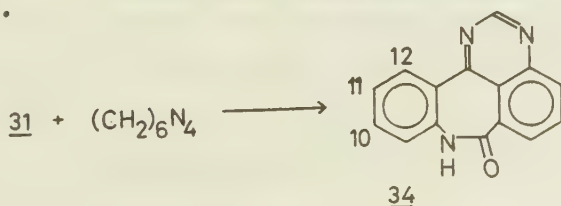
Die Reaktion wurde in n-Hexanol durchgeführt und nach kurzem Erhitzen beendet. Aus der Vielzahl von Reaktionsprodukten ließ sich säulenchromatographisch eine farblose Substanz isolieren, deren Analyse und Spektren jedoch nicht auf

33 paßten:

IR-Spektrum: 3190cm^{-1} (NH), 1675cm^{-1} (CO)

MS: $\text{M}^+247 - 28(\text{CO}) \longrightarrow \text{m/e}219(\text{m}^+193) - 27(\text{HCN}) \longrightarrow \text{m/e}192(\text{m}^+168)$

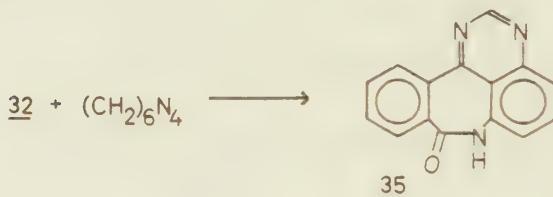
Zweifel an der Diazepin-Struktur läßt auch das ^1H -NMR-Spektrum aufkommen. Ein scharfes Singulett bei 9.38ppm (nach D_2O -Zusatz nicht austauschbar, Pyrimidin-H) und ein Signal bei 11.83ppm (s, Amid-H, deuterierbar) sprechen für die Verbindung 34.



Ferner: 8.8ppm (dd, C-12-Proton; $J_{12/11}=7\text{Hz}$, $J_{12/10}=1\text{Hz}$).

Der übrige Aromatenbereich liegt zwischen 8.6 und 7.1ppm, aliphatische Protonensignale fehlen.

Die Umsetzung von 32 mit Hexamethylenetetrazin führte zum analogen Reaktionsprodukt.



Molpeak und Abbau im MS sowie NH- und Carbonylbanden im IR-Spektrum gleichen den bei 34 gemessenen Daten. Durch das Kernresonanzspektrum lassen sich die Isomere voneinander unterscheiden. 35: 11.75ppm (s, breit, 1H, nach D_2O -Zusatz austauschbar), 9.22ppm (s, Pyrimidin-H).

Das C-12-Proton liegt im Aromatenbereich zwischen 8.6 und 7.55ppm; Signale für aliphatische Protonen fehlen wie bei 34.

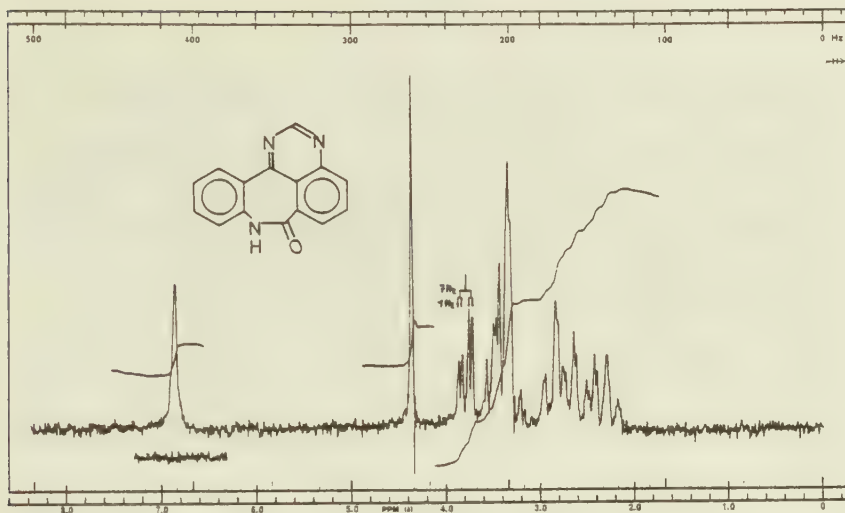


Abb. 10: NMR-Spektrum von 34 in HMPT-d₁₈
Reg.bereich um 300Hz verschoben

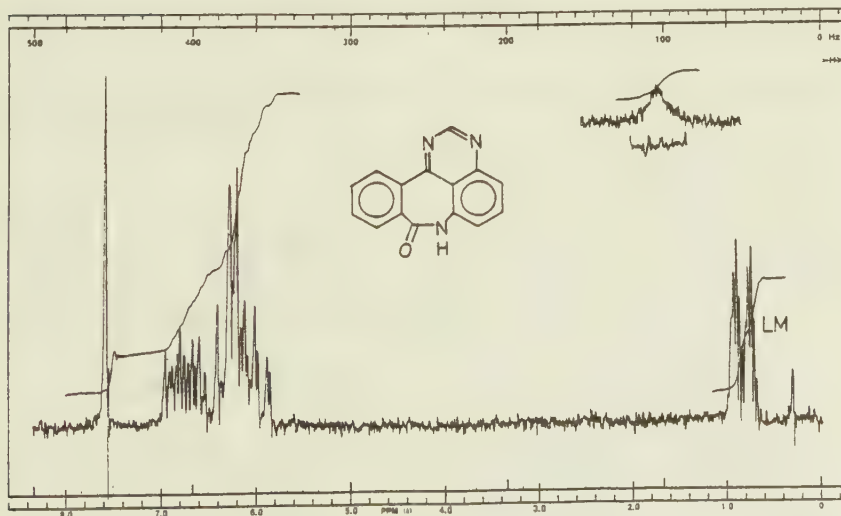


Abb. 11: NMR-Spektrum von 35 in HMPT-d₁₈
Reg.bereich um 100Hz verschoben

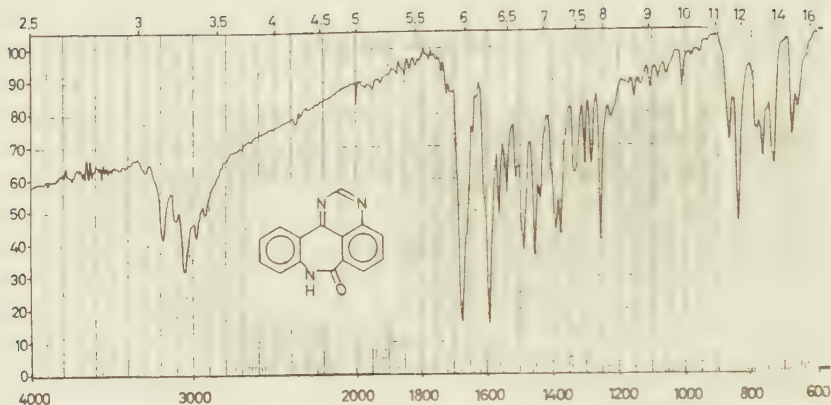


Abb. 12: IR-Spektrum von 34 in KBr

Dieser Umsetzung liegt eine Redox-Reaktion zugrunde, die möglicherweise ähnlich wie eine Sommelet-Reaktion abläuft⁸⁾⁹⁾.

Bemerkenswert ist, daß das Acetyl-Derivat 29 sich unter gleichen Bedingungen mit Hexamethylentetramin nicht umsetzt.

Das anvisierte Morphanthridin-diazepin 33 konnte zwar nicht isoliert werden, ließ sich jedoch im Massenspektrum des nicht umkristallisierten Rohproduktes von 34/35 nachweisen.

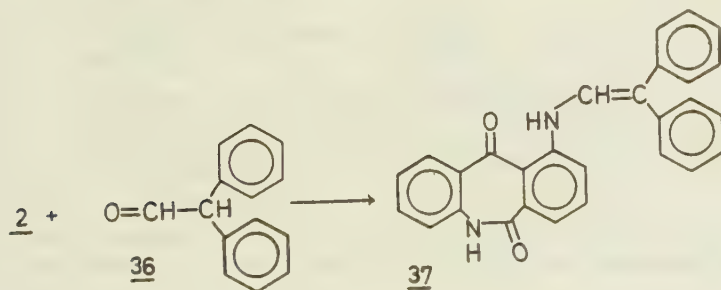
Ich versuchte nun, 34 und 35 in besseren Ausbeuten auf einem anderen Wege darzustellen und erhitze in Analogie zu einer von Palazzo beschriebenen Umsetzung von 2'-Amino-benzophenon

mit Formamid/Ameisensäure, bei der 4-Phenylchinazolin entstand¹⁰⁾, die isomeren 1-Amino-morphanthridindione mit einem Formamid/Ameisensäure-Gemisch. Die farblosen, hochschmelzenden Umsetzungsprodukte konnten dünnschichtchromatographisch und mit Hilfe der Spektren als die beschriebenen Verbindungen 34 und 35 identifiziert werden. Die Ausbeuten an 34 und 35 ließen sich mit dieser Methode auf etwa 60 Prozent steigern.

D.2. Umsetzung mit CH-aciden Aldehyden

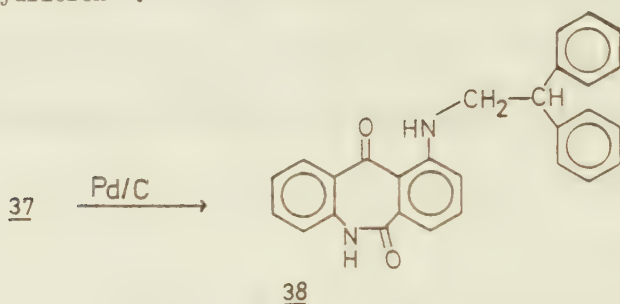
Diphenylacetaldehyd

Das Amino-morphanthridindion 2 reagierte mit Diphenylacetaldehyd in sehr guter Ausbeute zum Diphenyläthenyl-Derivat 37²⁾.

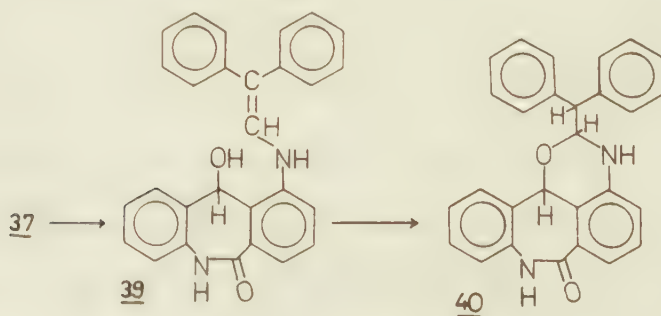


Analysen und Spektren von 37 stimmen mit der angegebenen Struktur überein.

37 ließ sich außerdem mit Palladium/Kohlenstoff zum Amin 38 hydrieren²⁾.



37 sollte nach Reduktion der Carbonylgruppe in 11-Stellung und anschließender Addition des Alkohols an die Doppelbindung zum Oxazin-Derivat 40 führen¹¹⁾.



Durch Umsetzung von 37 mit Natriumborhydrid bei Raumtempe-

ratur ließ sich der Alkohol 39 darstellen. Ich isolierte eine farblose, kristalline Substanz, deren UV-Maxima im Vergleich zu 37 und 38 stärker hypsochrom verschoben sind.

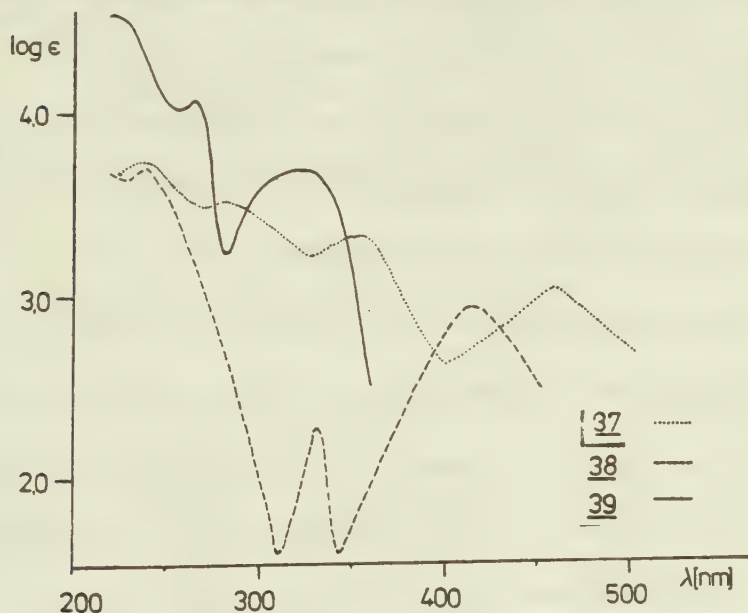


Abb. 13: UV-Kurven von 37, 38 und 39 in Dioxan

Die Spektren von 39 stehen in Einklang mit der Strukturformel: IR: 3345cm^{-1} (OH), 1640cm^{-1} (Amid-I-Bande);

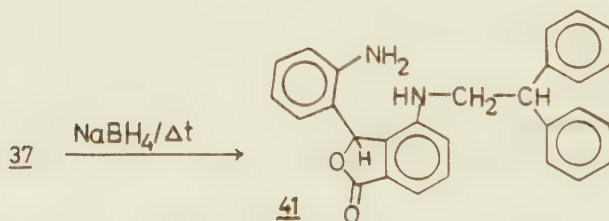
MS: $M^+ 418 - 18(\text{H}_2\text{O}) \longrightarrow m/e 400$.

^1H -NMR-Spektrum: Verbreitertes Signal bei 5.9ppm (3 H);

NH-Proton des Enamins und OH-Proton tauschen gegen Deuterium aus, Singulett des Diphenylmethan-H bleibt übrig.

Auch mit Lithiumalanat ließ sich 37 zu 39 reduzieren.

Die Addition der alkoholischen Gruppe an die Doppelbindung gelang jedoch bei Raumtemperatur nicht. Ich erhitzte deshalb die Reaktionslösung nach Ablauf der Umsetzung mit Natriumborhydrid, erhielt jedoch anstatt des gewünschten Oxazin-Derivates 40 unter gleichzeitiger Reduktion der Doppelbindung das Lacton 41.



Im IR-Spektrum treten bei 3320cm^{-1} und 3390cm^{-1} zwei NH-Banden auf, eine weitere liegt bei 3260cm^{-1} ; die Lactonbande erscheint bei 1760cm^{-1} .

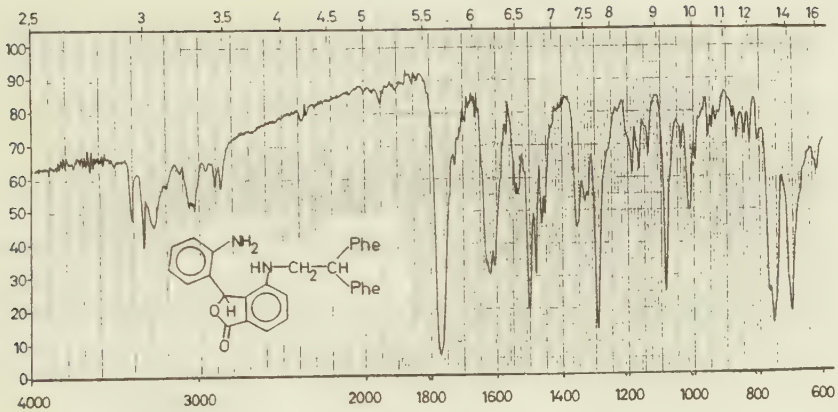


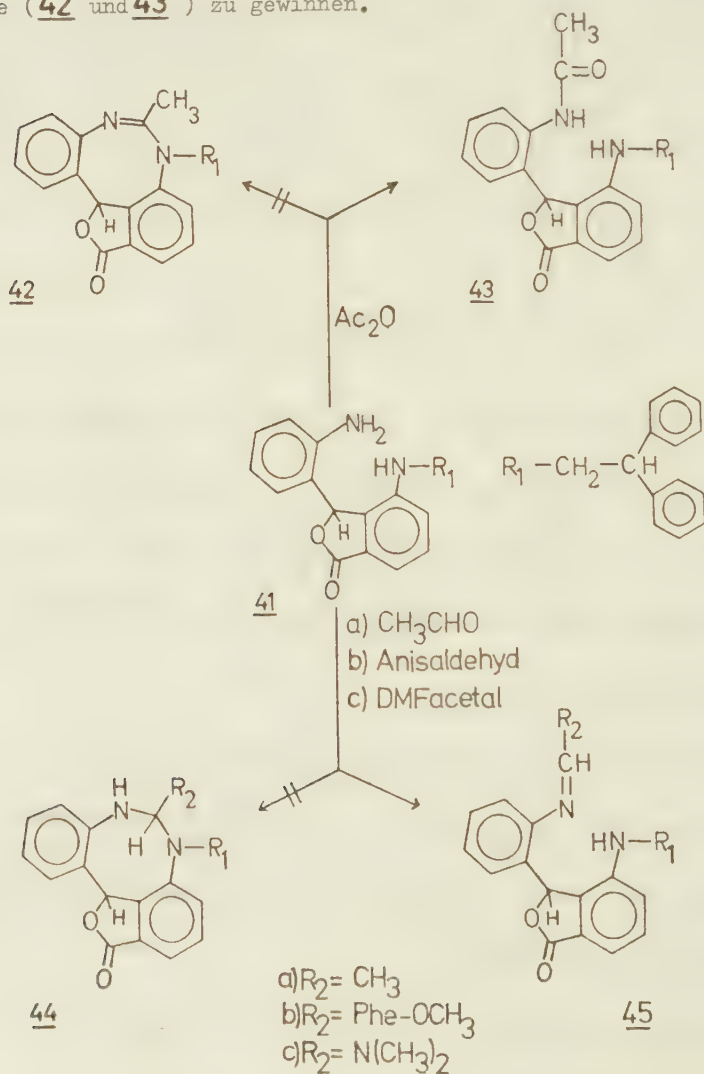
Abb. 14: IR-Spektrum von 41 in KBr

Das MS bestätigt durch den Molpeak M^+420 die Summenformel von 41. Dehydrierung und Abspaltung eines Diphenylmethan-carboniumions führen zum Basispeak $m/e251$, danach -28 (CO) $\rightarrow m/e223$ (m^+200) und Eliminierung von Wasser $m/e251 - 18 \rightarrow m/e233$ (m^+216).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stützt die angegebene Strukturformel: Fehlen eines Amid-Protons bei 10.65ppm, dafür ein breites Signal bei 5.3ppm (s, NH_2 , gegen D_2O austauschbar), A_2B -System wie bei 38.

Ich setzte nun 41 mit Acetanhydrid, mit Aldehyden, sowie mit

Dimethylformamidacetal um, mit dem Ziel, die angegebene Struktur des Lactons zu beweisen und neue Dibenzo-diazocin-Derivate (42 und 43) zu gewinnen.



Mit Acetanhydrid/Natriumacetat auf 41 erhielt ich eine farblose Substanz, deren IR-Spektrum zeigt, daß die Reaktion nur zur Acetylierung des primärenamins geführt hat. 43: 3330cm^{-1} (Amin- und Amidbande), 1735cm^{-1} (Lacton), 1665cm^{-1} (Amid-I-Bande). Auch das ^1H -NMR-Spektrum mit Signalen für austauschbare Protonen bei 10.16ppm und bei 5.85ppm läßt nur die Formulierung eines offenkettigen Acetylierungsproduktes zu. Dabei muß das erstgenannte Signal dem Amid-Proton, das zweite dem Amin-Proton zugeordnet werden. Außerdem: 2.1ppm (s, CH_3).

MS: $\text{M}^+ 462 - 167(\text{Phe-CH-Phe}) \longrightarrow \text{m/e} 295 - 42(\text{CH}_2=\text{CO})$
 $\longrightarrow \text{m/e} 253 (\text{m}^+ 217)$.

Nach der Umsetzung von 41 mit Acetaldehyd isolierte ich eine farblose, kristalline Verbindung, deren Massenspektrum zeigt, daß die Reaktion unter Abspaltung von Wasser abgelaufen war. Den Spektren nach war das Äthyliden-Derivat 45a entstanden: eine IR-Bande bei 1665cm^{-1} ist nur als C=N -Valenzschwingung erklärbar¹²⁾, und im ^1H -NMR-Spektrum erscheint die Methyl-

gruppe als Dublett ($J=5\text{Hz}$) bei 2.1ppm ; ein bei etwa 5ppm zu erwartendes Diaminomethan-Signal fehlt¹³⁾.

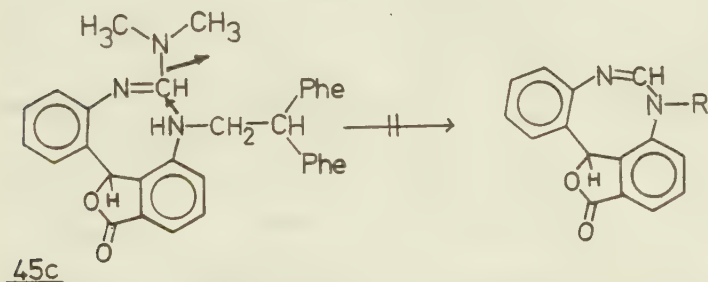
Daß auch bei der Reaktion von 41 mit aromatischen Aldehyden die Azomethin-Bildung bevorzugt wird, zeigt die Umsetzung mit Anisaldehyd (45b). Ich isolierte ein wiederum farbloses Reaktionsprodukt.

Im IR-Spektrum fehlt zwar im Gegensatz zum Spektrum von 45a eine C=N -Bande bei 1665cm^{-1} , es ist jedoch anzunehmen, daß durch die Arylgruppe diese Bande verschoben wird und die bei 1620cm^{-1} (Schulter 1635cm^{-1}) liegende Absorption der Azomethingruppe zuzuordnen ist¹⁴⁾. Das Kernresonanzspektrum zeigt im aliphatischen Bereich das Methoxyl-Signal neben einem A₂B-Muster. Im Aromatenbereich sind drei Einprotonen-Signale zu tieferem Feld verschoben (7.8 , 8.0 und 8.5ppm), wobei das zuletzt genannte der Methin-Gruppe entspricht¹⁵⁾.

Im MS ist der Molpeak bei 538 zu erkennen. Abspaltung des Fragments mit der Masse 167 führt zum Basispeak $m/e 368$.

Ausgehend von dem Bruchstück m/e351 wird nach Eliminierung der Methylgruppe Kohlenmonoxid abgespalten. Beide Fragmente stammen aus dem aromatischen Methyläther.

Schließlich versuchte ich, 41 mit Dimethylformamid-dimethylacetal zu einem Diazocin-Derivat umzusetzen. Es gelang mir jedoch trotz aller Bemühungen nicht, Dimethylamin abzuspalten; auch nach hohen Reaktionstemperaturen wurde stets nur 45c isoliert.



Das IR-Spektrum beweist mit einer Bande bei 1755cm^{-1} , daß der Lactonring sich nicht umgesetzt hatte. Charakteristisch ist außerdem eine $\text{C}=\text{N}$ -Bande bei 1645cm^{-1} und eine NH -Bande bei 3270cm^{-1} . Im Massenspektrum stimmt der Molpeak M^+475 mit der für 45c berechneten Masse überein. Im ^1H -NMR-Spektrum fallen zwei Signale für die beiden nichtäquivalenten N-Methylgruppen

bei 3.54ppm und bei 3.64ppm auf¹³⁾. Die Koaleszenztemperatur beträgt 55°C, die freie Aktivierungsenthalpie $G^{\ddagger} = 17.8 \text{ kcal/Mol}$ (siehe Abb.)¹³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾.

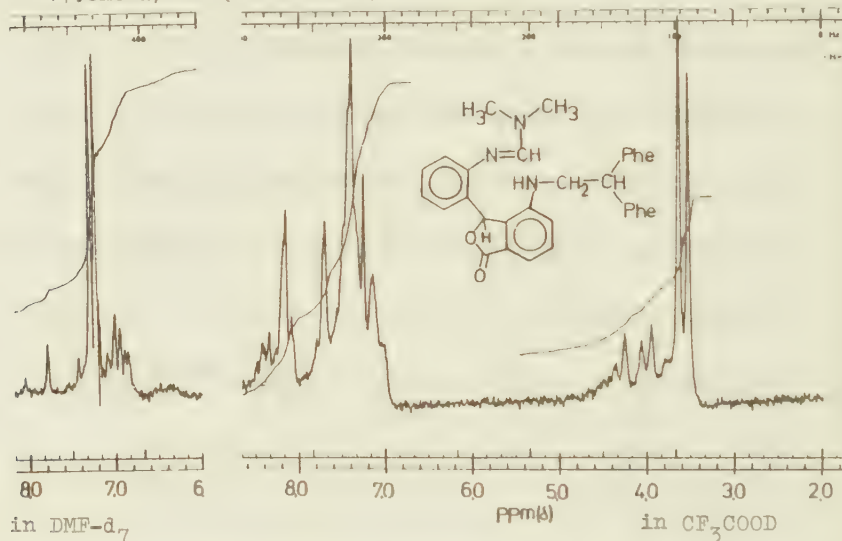
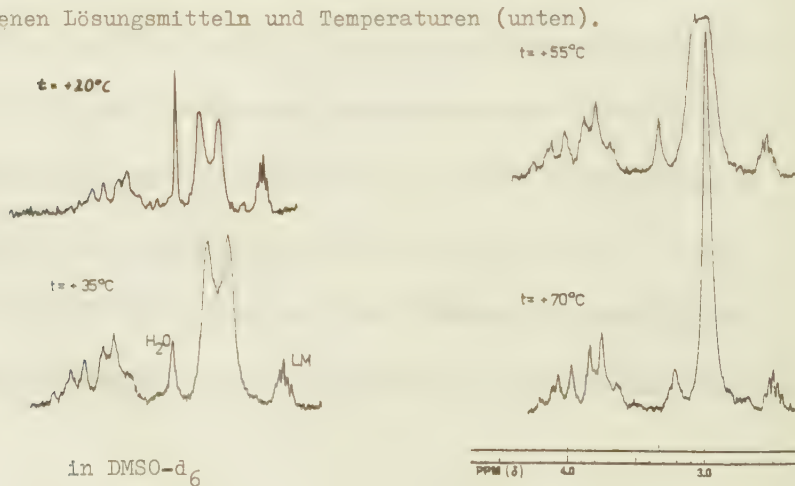
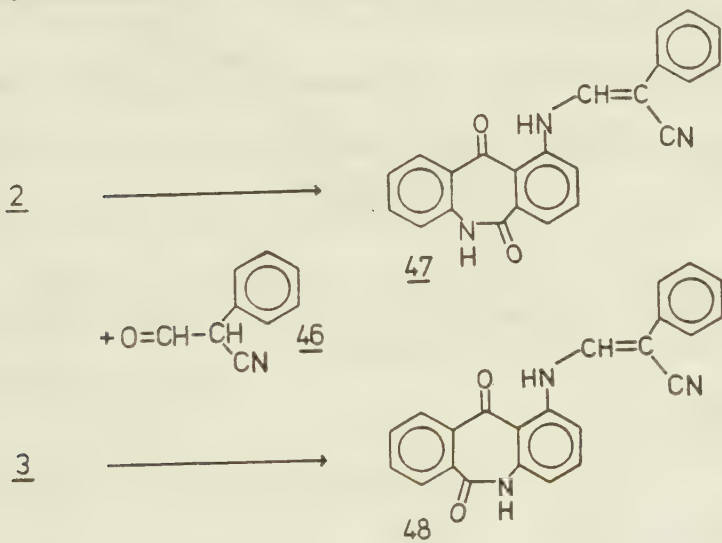


Abb. 15: NMR-Spektrum(Ausschnitte) von 45c in verschiedenen Lösungsmitteln und Temperaturen (unten).



2-Cyan-2-phenylacetaldehyd

Umsetzungen der Aminomorphanthridindione 2 bzw 4 mit 2-Cyan-
-2-phenylacetaldehyd 46 verlaufen wie die Umsetzung mit Di-
phenylacetaldehyd unter Bildung der Enamine 47 bzw 48 .



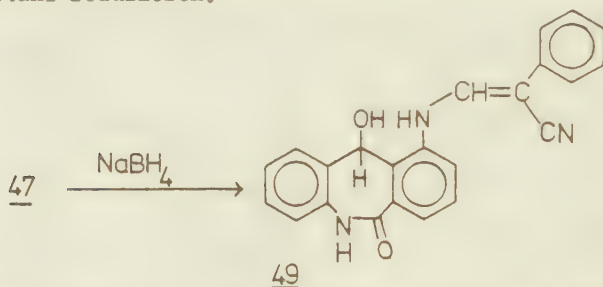
Analysen, IR-, NMR- und Massenspektren passen zu den Formeln

47 bzw 48 , ebenso die UV-Spektren, die im Vergleich zu den

Spektren von 2 bzw 4 bathochrome Verschiebungen der Absorp-
tionsmaxima um etwa 20nm zeigen.

Bei dem Versuch, 47 mit Palladium/Kohle zu reduzieren, erhielt

ich die Ausgangsverbindung quantitativ zurück, mit Natriumborhydrid konnte ich wie bei 37 die Carbonylgruppe in 11-Stellung zur Hydroxylgruppe unter Bildung einer farblosen Substanz reduzieren.



Das UV-Spektrum von 49 läßt eine Verschiebung der Maxima zu kürzerwelligem Licht erkennen.

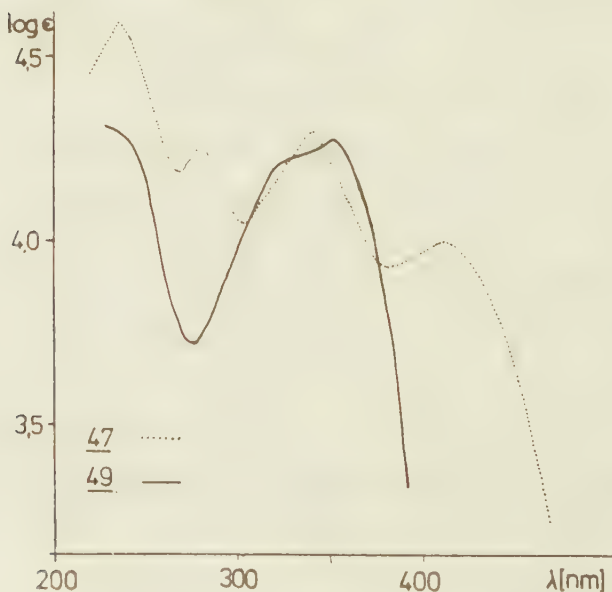


Abb. 16: UV-Spektrum von 47 und 49

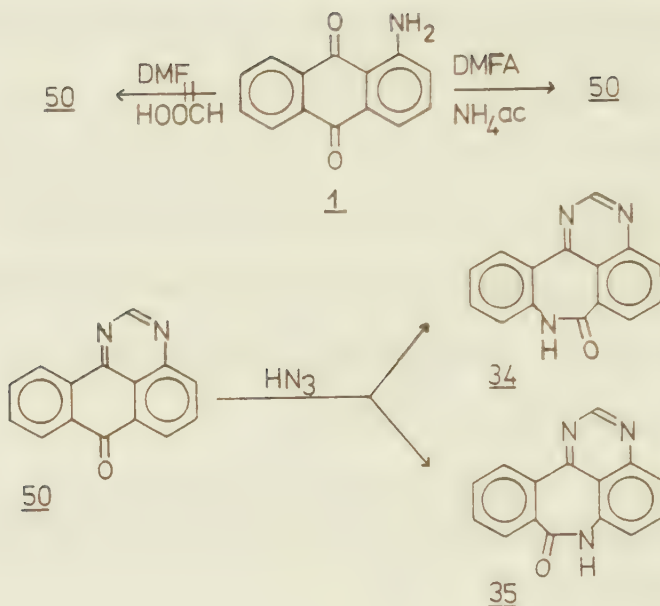
Der Molpeak M^+367 ließ natürlich zunächst die Frage offen, ob die Carbonylgruppe wie bei 39 oder aber die Enamindoppelbindung wie bei 38 reduziert worden war.

Das ^1H -NMR-Spektrum beweist die formulierte Struktur von 49 , da aliphatische Signale -mit Ausnahme des Diphenylmethan-Protons- fehlen. Im Gegensatz zu 37 ließ sich bei 47 die Enamindoppelbindung mit Natriumborhydrid auch in der Hitze nicht reduzieren; es entstand nur 49 .

E. Ringschlußreaktionen von β -Aminocarbonylverbindungen mit Säureamidacetalen.

E.1 Reaktion mit Formamidacetal

Um die Benzazepino-chinazoline 34 bzw 35 durch Schmidt-Reaktion des Naphtho-chinazolins 50 herstellen zu können, versuchte ich zunächst, 50 durch Reaktion von 1 mit Formamid/Ameisensäure zu erhalten. Das gelang nicht. Bei der Umsetzung von 1 mit Formamidacetal und Ammonacetat entstand 50 jedoch in brauchbarer Ausbeute¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾.

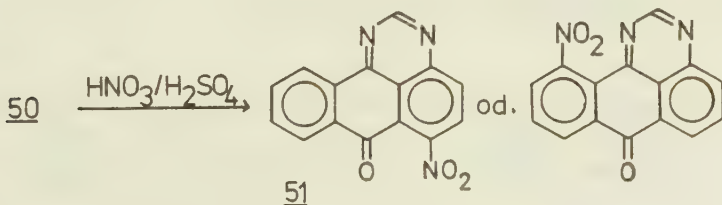


50 ließ sich aber mit Natriumazid weder in konz. Schwefelsäure noch in einem Trifluoressigsäure-Schwefelsäure-Gemisch in nennenswertem Umfang umsetzen. Zwar konnte ich nach 24-stündiger Reaktionsdauer dünnschichtchromatographisch geringe Mengen 34/35 neben der Ausgangsverbindung nachweisen, eine Optimierung der Ausbeute gelang aber nicht. Nach mehr-tägiger Reaktionsdauer zeigte das DC lediglich Zersetzungs-

produkte an.

Das Verhalten von 50 gegenüber Stickstoffwasserstoffsäure in Gegenwart starker Säuren paßt zu den Angaben von Smith²¹⁾, wonach bei Diarylketonen mit schwach ausgeprägtem Carbonylcharakter die Schmidt-Reaktion erschwert ist oder versagt. Auch Versuche, 50 mit Hydroxylamin umzusetzen, gelangen nicht; ebensowenig reagierte die Carbonylgruppe mit Grignard-Reagentien.

Schließlich untersuchte ich noch das Verhalten von 50 gegenüber Salpetersäure. Es entstanden farblose Kristalle, deren Analyse und Massenspektrum das Vorliegen eines Mononitro-Derivates beweisen.



Charakteristisch für das Nitro-Derivat ist die Fragmentierung:

$M^{+277} - 30(NO) \longrightarrow m/e247 - 28(CO) \longrightarrow m/e219 - 28(CO)$

$\longrightarrow m/e191$. und $M^{+277} - 46(NO_2) \longrightarrow m/e231$

Im Vergleich der 1H -NMR-Spektren von 50 und 51 fällt auf,

daß bei 51 eines der beiden Doppeldupletts (9.0-9.4 ppm)

fehlt. Das bedeutet, daß entweder das Proton in 6- oder in

11-Stellung (nach dem Pyrimidin-H am stärksten entschirmt)

ausgetauscht worden ist.

Es ist anzunehmen, daß analog zur Bildung des Mononitro-

Derivates 59 und unter Berücksichtigung der von Eilings-

feld²²⁾ beschriebenen Nitrierung an 1N-Formamidino-anthra-

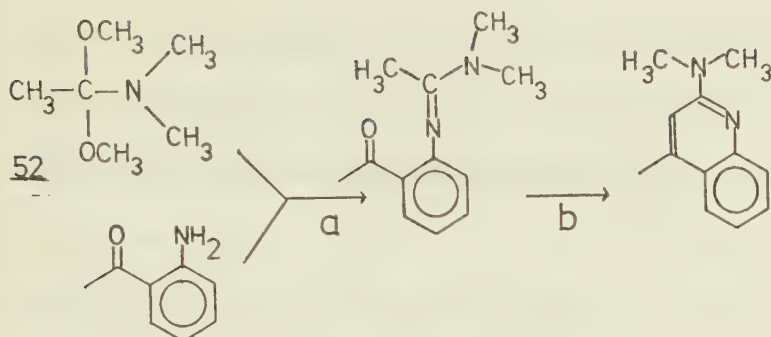
chinon ein 6-Nitro-Derivat entstanden ist.

E.2 Reaktionen mit Acetamidacetal 52 .

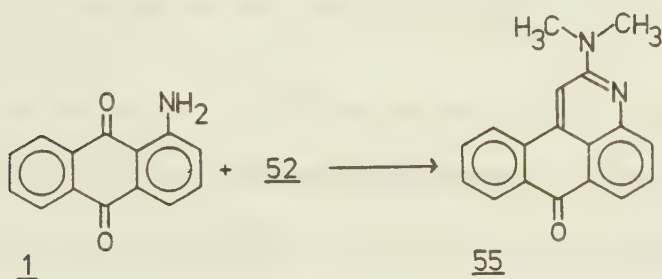
Die Umsetzung von Amidacetalen mit primären Aminen unter

Bildung von Amidinen (a) ist in der Literatur mehrfach be-

schrieben worden¹⁸⁾¹⁹⁾.



Da außerdem die intramolekulare Kondensation von o-Acylphenyl-amidinen bekannt ist (b)²³⁾²⁴⁾, versuchte ich, N-Dimethylacetamid-dimethylacetal 52 mit 1-Amino-anthrachinon 1 umzusetzen. Bei dieser Reaktion entstand ein ockerfarbenes, kristallines Produkt, dessen Analyse und Spektren zur Amino-naphthochinon-Formel 55 passen.



Im IR-Spektrum fehlen NH-Banden, eine Carbonylschwingung erscheint bei 1650 cm⁻¹. Im ¹H-NMR-Spektrum fällt ein Singulett

für die N-Methylprotonen auf (s, 3.2ppm), während die übrigen Protonen zwischen 7.8 und 8.9ppm absorbieren.

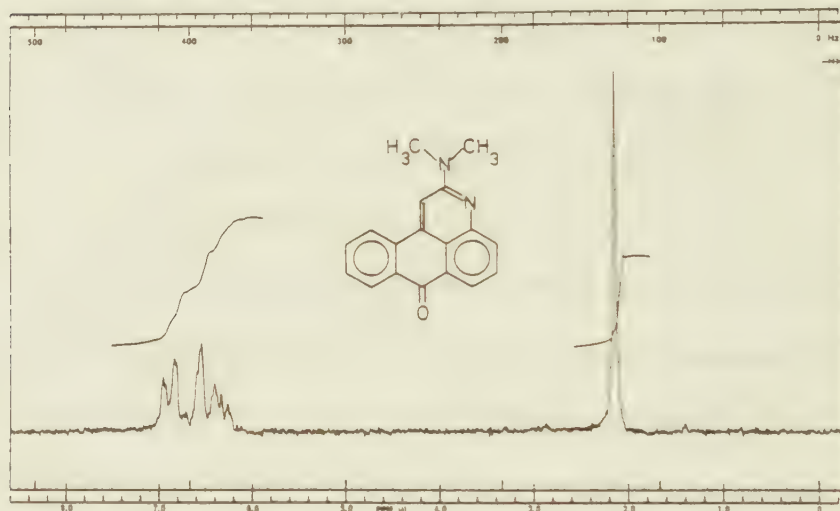


Abb. 17: NMR-Spektrum von 55 in CF_3COOH

Reg.bereich um 100Hz verschoben

MC: Der Molekülionenpeak bei $M^+ 274$ ist von einem starken $M+1$ -Signal begleitet, die Abspaltung einer Methyl- sowie einer Dimethylamino-Gruppe führt zu Bruchstücken mit der Masse 269 bzw 230, der Übergang $m/e 230 - 28 \rightarrow m/e 202$ zeigt die Eliminierung von CO an.

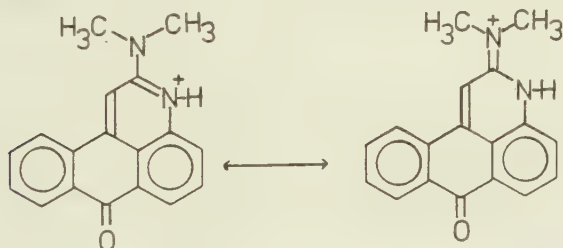
55 ist als Hydrochlorid wenig, als Tartrat oder Fumarat gut wasserlöslich; durch die Salzbildung werden die UV-Absorptionsmaxima hypsochrom verschoben:

Base λ_{max} : 460 (log ϵ = 3.65) nm und 363 (log ϵ = 4.20) nm

Hydrochlorid λ_{max} : 443 (log ϵ = 3.76) nm und 3.60 (log ϵ = 4.20) nm

Das Signal der N-Methylprotonen im NMR-Spektrum ändert durch die Salzbildung seine Lage nicht.

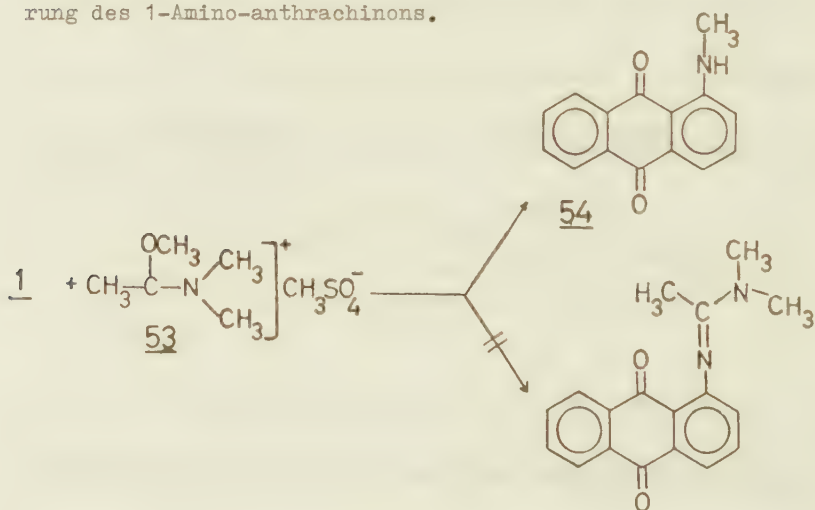
Es ist anzunehmen, daß der Ringstickstoff protoniert worden ist²⁵⁾.



Auch bei wiederholten Ansätzen unter veränderten Bedingungen zur Darstellung von 55 ließ sich ein Amidin-Derivat als Zwischenprodukt nicht nachweisen. Ich konnte jedoch bei anderen ähnlichen Reaktionen ein Amidin isolieren (siehe S. 79, 84 und 87).

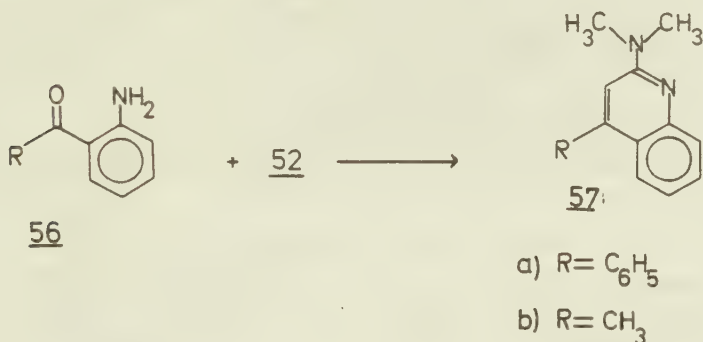
Nach den Angaben von Bredereck u.a.²⁶⁾ lässt sich das 6-Chlor-Derivat von 55 auch durch Reaktion von 1-Amino-4-chlor-anthrachinon und dem Acetamid-Phosphoroxzychlorid-Addukt herstellen.

Der Versuch, 1-Amino-anthrachinon mit dem Säureamid-Dialkylsulfat-Addukt zum N,N-Dimethyl-N'-(anthrachinon-1-yl)-acetamidin umzusetzen, führte lediglich zu einer Monomethylierung des 1-Amino-anthrachinons.



Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Angaben Brederecks, wonach dieses Addukt mit Anilin zum Acetamidin reagiert²⁷⁾.

Auch bei den Umsetzungen von 52 mit den 2-Acylanilin-Derivaten 56a und 56b entstanden in guten Ausbeuten die Amino-quinolin-Derivate 57a und b ²⁸⁻³³).

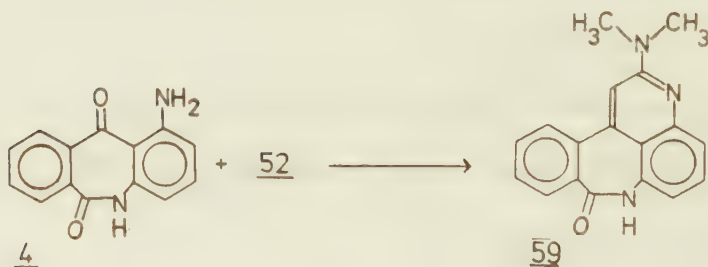
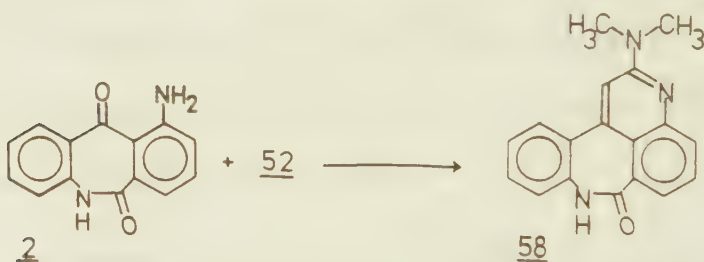


Zur Isolierung von 57b bewährte sich die Überführung der Base in das Hydrochlorid.

Die Massenspektren von 57a und b zeigen neben dem Molpeak M^+248 bzw. M^+186 jeweils Abspaltungen der Masse $15(\text{CH}_3)$, $29(\text{C}_2\text{H}_5)$ und $44(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$.

Da bei 55 ein im Wesentlichen planares System vorliegt, ist das Pyridin-Proton (1-H) anderen Einflüssen ausgesetzt als bei 57a, wo der Phenylrest in 4-Stellung drehbar ist. Im ^1H -NMR-Spektrum von 57a ist daher das Signal dieses Protons zu höherem Feld verschoben und erscheint bei 7.2ppm.

Die Reaktion von N-Dimethylacetamid-dimethylacetal mit den beiden isomeren Amino-morphanthridindionen 2 und 4 führte zu jeweils mehreren Umsetzungsprodukten. Die Amino-chinolin-Derivate 58 und 59 ließen sich aber in 25-proz. Ausbeute aus den Reaktionsgemischen isolieren.



58 ist eine farblose Verbindung, 59 kristallisierte in schwach gelbgrünen Kristallen aus.

Beim Vergleich der IR-Spektren beider Isomere fällt -wie bei den Amino-morphanthridindionen 2 und 4 - die unterschiedliche Lage der Amidbande auf: 58 bei 1655cm^{-1} , 59 bei 1670cm^{-1} .

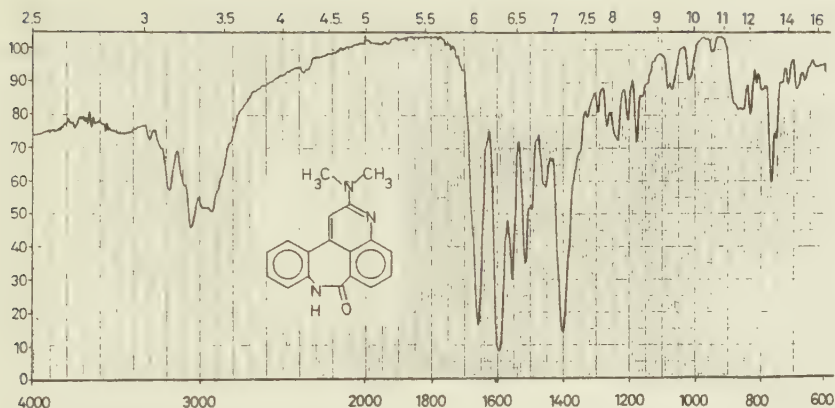
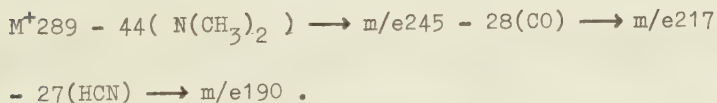


Abb. 18: IR-Spektrum von 58 in KBr

Praktisch identisch sind dagegen die Massenspektren der Verbindungen:



In den 1H -NMR-Spektren weicht die Lage der nichtaromatischen Protonensignale nur geringfügig voneinander ab; eine Unterscheidung der beiden Isomere ist jedoch durch die Signalmuster der aromatischen Protonen möglich.

	Amid-Proton	Methylprotonen	Aromaten-Protonen
59	10.40ppm	3.27ppm	8.2-7.25ppm
58	10.46ppm	3.25ppm	8.3-7.2ppm

(in DMSO- d_6)

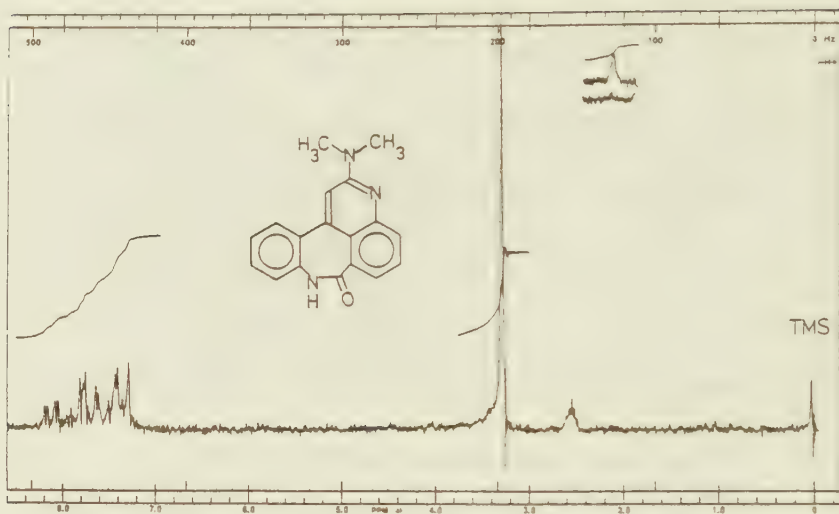


Abb. 19: NMR-Spektrum von **58** in DMSO- d_6

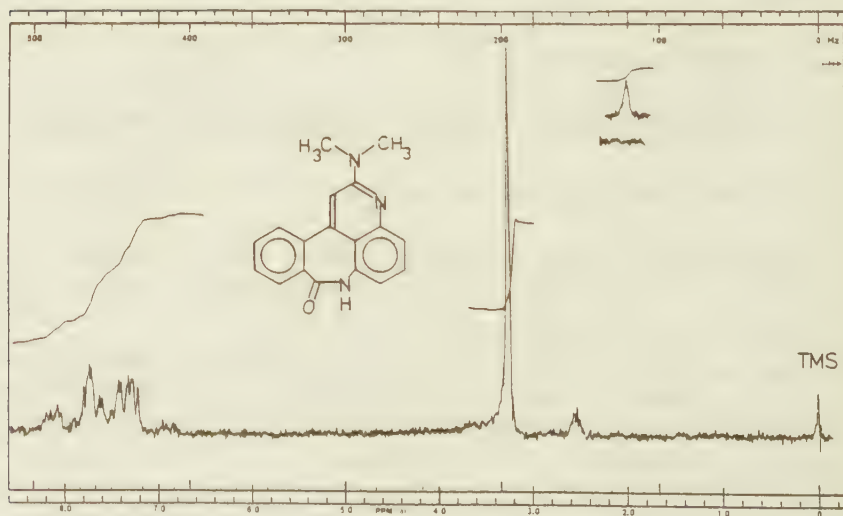


Abb. 20: NMR-Spektrum von **59** in DMSO- d_6

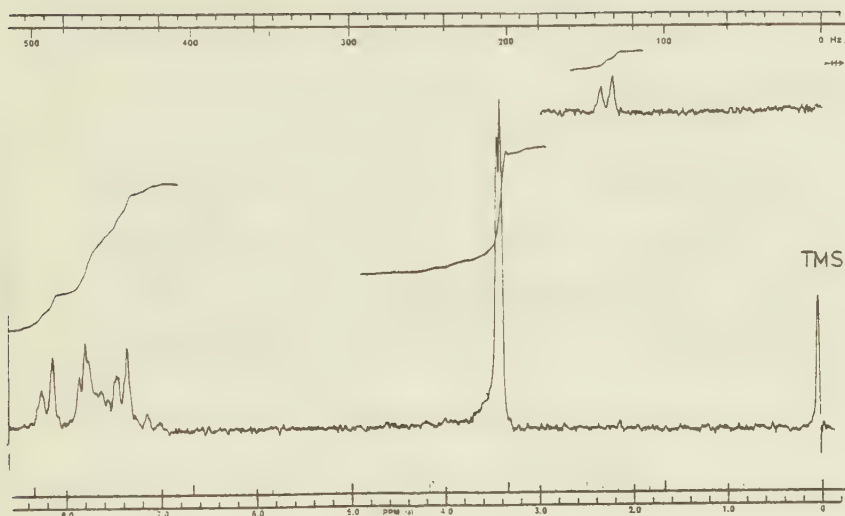
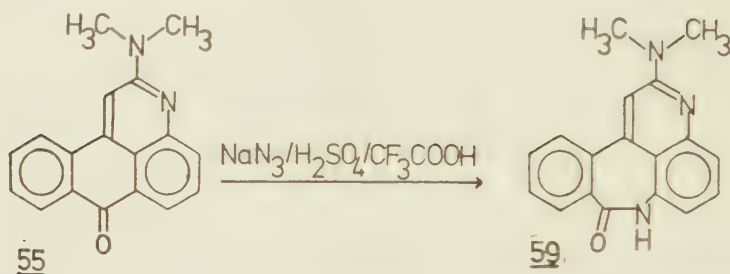


Abb. 21: NMR-Spektrum des Gemisches von 58 und 59 in DMSO- d_6

Nachdem der Versuch gescheitert war, Dibenzazepino-chinazoline aus Naphtho-chinazolinen und Stickstoffwasserstoffsäure darzustellen (siehe S.54), versuchte ich nun, durch Anwendung der Schmidt-Reaktion aus dem Naphtho-chinolin 55 das Morphanthridin-Derivat 58 bzw 59 zu erhalten.

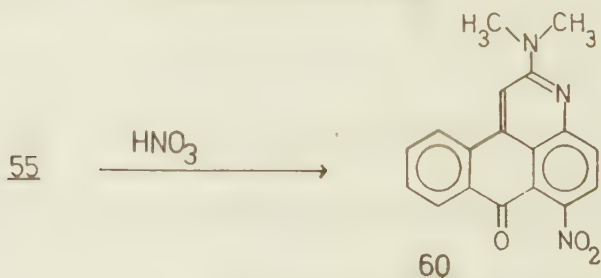
Die Umsetzung, die wiederum in einem Gemisch von Schwefelsäure und Trifluoressigsäure durchgeführt wurde, lieferte in über 50 proz. Ausbeute schwach gelbgrüne Kristalle. Wie Ana-

lysen, Spektren und Mischschmelzpunkt zeigten, war ausschließlich 59 entstanden.

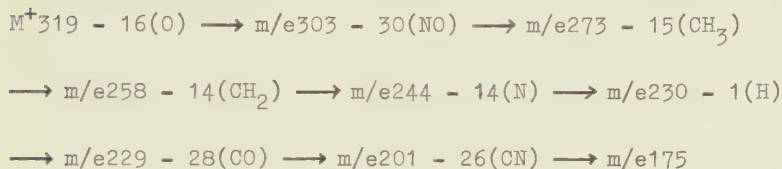


Nitro-Derivate von 55

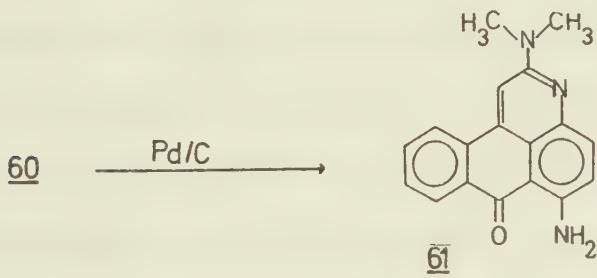
Durch kurzes Einwirken von rauch. Salpetersäure ließ sich 55 in sehr guter Ausbeute in ein hellrotes, kristallines Mononitro-Derivat überführen. Durch die Nitrierung wurde im IR-Spektrum die Carbonylbande von 1650 (55) nach 1660cm^{-1} (60) verschoben; demnach war zu vermuten, daß es sich um ein 6-Nitro-Derivat handelte.



Das Massenspektrum zeigt folgendes Aufspaltungsmuster:

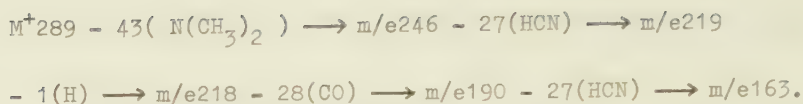


Der Beweis für die Nachbarschaft von Nitro- und Carbonylgruppe sollte durch eine Ringschlußreaktion geführt werden. Dazu reduzierte ich das Nitro-Derivat 60 mit Palladium/Kohle zum Amin 61.

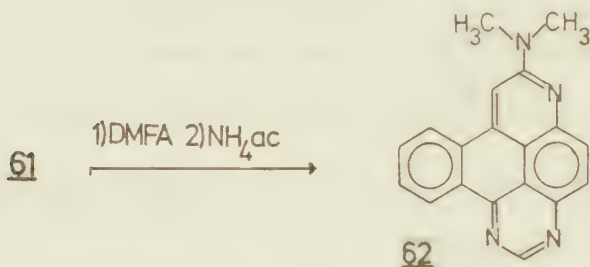


Im IR-Spektrum zeigen die Banden bei 3250cm^{-1} und 3330cm^{-1} die Aminogruppe an. Die Carbonylbande erscheint hier bei 1630cm^{-1} .

Auch das Massenspektrum paßt zu dieser Verbindung:



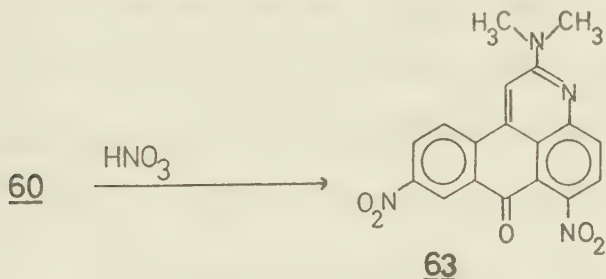
Beim Erhitzen von 61 mit Dimethylformamidacetat und Ammoniacetat entstand eine rotbraune, kristalline Substanz.



Das Massenspektrum stimmt mit der Formel 62 überein; neben dem Molpeak ($M^{+}298$) sind Fragmente mit den Massenzahlen 255, 217 und 200 erwähnenswert, die für die Abspaltung der Dimethylaminogruppe, von Blausäure und Kohlenmonoxid sprechen.

Auch das 1H -NMR-Spektrum stützt mit einem Singulett bei 9.91ppm (Pyrimidinring, 1-H) und dem Integrationsverhältnis aromatische/aliphatische Protonen 8:6 die angegebene Formel²²⁾³⁴⁾.

Bei längerer Einwirkungsdauer von rauch. Salpetersäure auf 60 entstand eine rotviolette, kristalline Substanz, deren Massenspektrum zu einem Dinitro-Derivat paßt.



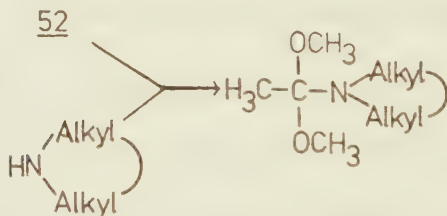
Die Abspaltung des Dimethylaminorestes im MS sowie zweier Nitrogruppen liefert das Bruchstück $m/e 229$. Dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach, das im aromatischen Bereich ein ABX-Muster zeigt, ist die Formel 63 in Betracht zu ziehen. Ein endgültiger Beweis muß noch erbracht werden.

E.3 Reaktionen mit Propionamid- und Phenylacetamidacetal

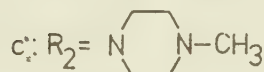
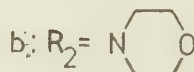
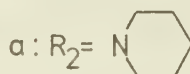
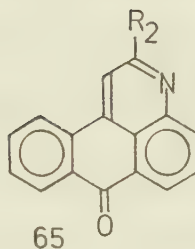
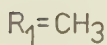
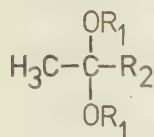
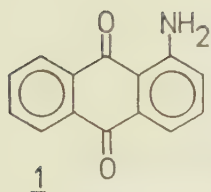
Das 2-Dimethylamino-naphthochinolin erwies sich als eine außerordentlich stabile Verbindung. Einstündiges Erhitzen mit 2N-Natronlauge veränderte die Substanz nicht. Auch nach

längerem Erhitzen mit sekundärer Aminen kam es zu keiner Reaktion.

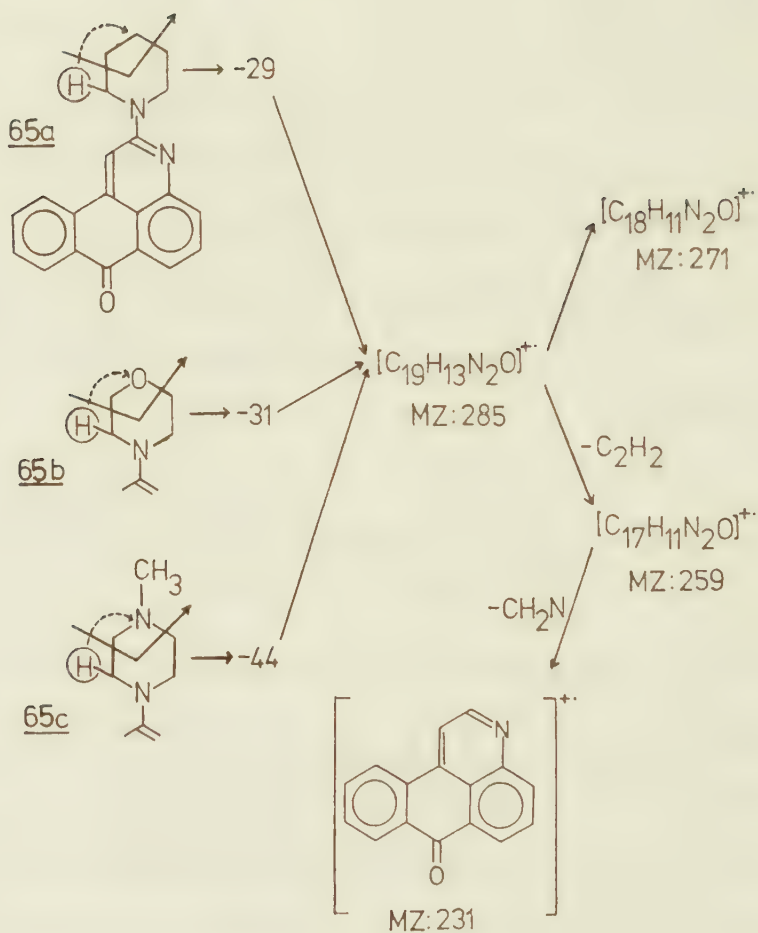
Für eine pharmazeutische Verwendung sind Derivate mit verschiedenen Dialkylaminogruppen interessant. Ich setzte deshalb 1-Amino-anthrachinon mit den Amino-acetamidacetalen 64a-c um, die ich durch Erhitzen von 52 mit Piperidin, Morphin sowie N-Methylpiperazin herstellte¹⁹⁾³⁵⁾.



Es gelang so, 65a, 65b und 65c in Form von ocker- bis olivfarbenen Kristallen zu gewinnen.



Bei den IR-Spektren läßt sich übereinstimmend eine Carbonylbande bei 1650cm^{-1} beobachten, sowie eine C=N -Valenzschwingung bei 1610cm^{-1} . Die Massenspektren zeigen, daß bei den drei Verbindungen der erste Fragmentierungsschritt zum gleichen Bruchstück führt; der weitere Abbau verläuft wie hier am Beispiel des Piperidin-Derivates³⁶⁾.



Zerfallsschema von 65a-c

Im ^1H -NMR-Spektrum von 65c liegt das AA'BB'-System des Piperazinringes zwischen 5.4 und 3.2ppm, das Signal der N-Methyl-Protonen bei 3.35ppm. Die Morpholin-Protonen werden im Spektrum von 65b durch ein Signal bei 4.35ppm repräsentiert. Bei 65a erscheinen die N-Methyl-Protonen als breites Signal bei 4.20ppm, das Signal bei 2.13ppm mit einem Integrationswert für 6 Protonen steht für die restlichen Ringprotonen.

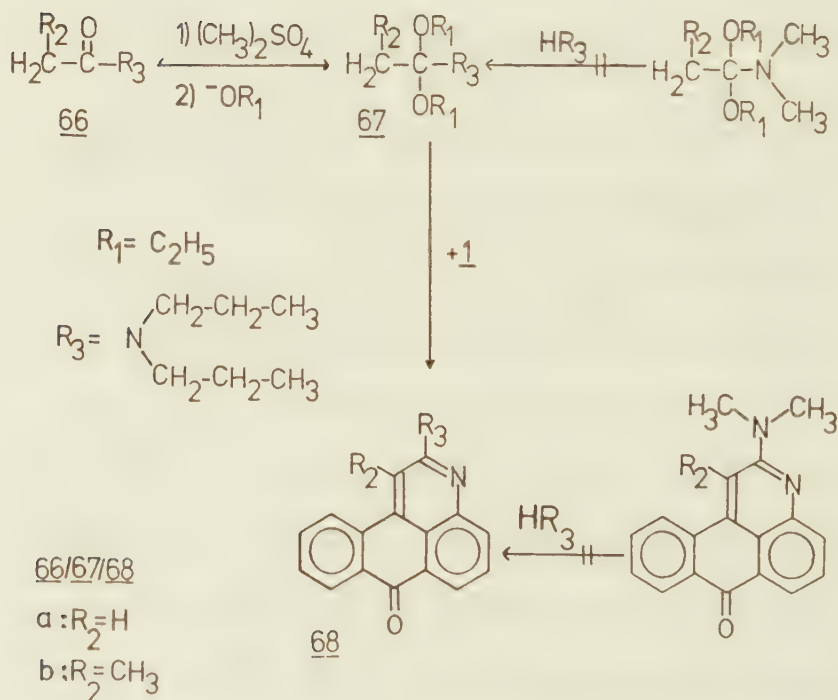
Versuche, das Amidacetal 52 mit Methylanilin bzw Diäthyl- oder Dipropylamin umzusetzen, gelangen nicht¹⁹⁾.

Ich setzte deshalb Acetyldipropylamin mit Dimethylsulfat und Natriumäthylat um und verwandte das Reaktionsprodukt ohne weitere Reinigung zur Umsetzung mit 1.

Dabei erhielt ich eine ockerbraune, kristalline Substanz in guter Ausbeute. Im Massenspektrum ist neben dem Molpeak M^+330 die Abspaltung einer Methylgruppe sowie der stufenweise Abbau von vier Methylengruppen zum Basispeak zu beobachten; es folgt die Abspaltung von Methyamin.

Im ^1H -NMR-Spektrum findet man ein Triplett bei 1.0-1.5ppm

für die endständigen Methylgruppen und ein Multiplett für die benachbarten Methylen-Protonen bei 1.8-2.4 ppm. Die zum Stickstoff α -ständigen Methylengruppen erscheinen als Triplet im olefinischen Bereich. Somit ist 68a entstanden.



Auch die Umsetzung des Dipropylamino-propionsäureamidace-
tals 67b -dargestellt wie vorstehend beschrieben- mit 1-Ami-
no-anthrachinon gelang. Allerdings entstand eine Vielzahl
von Reaktionsprodukten, von denen sich die gewünschte Sub-
stanz 68b erst nach häufigem Umkristallisieren in Form
orangefarbener Kristalle abtrennen ließ. Daneben fiel in
etwa gleicher Konzentration eine Verbindung an, deren Masse
362 auf ein ringoffenes Zwischenprodukt hinweist.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 68b erscheint neben den Signalgrup-
pen der beiden n-Propylreste ein Singulett bei 2.9ppm für
die Methylgruppe in 1-Stellung des Naphthochinolin-Systems.

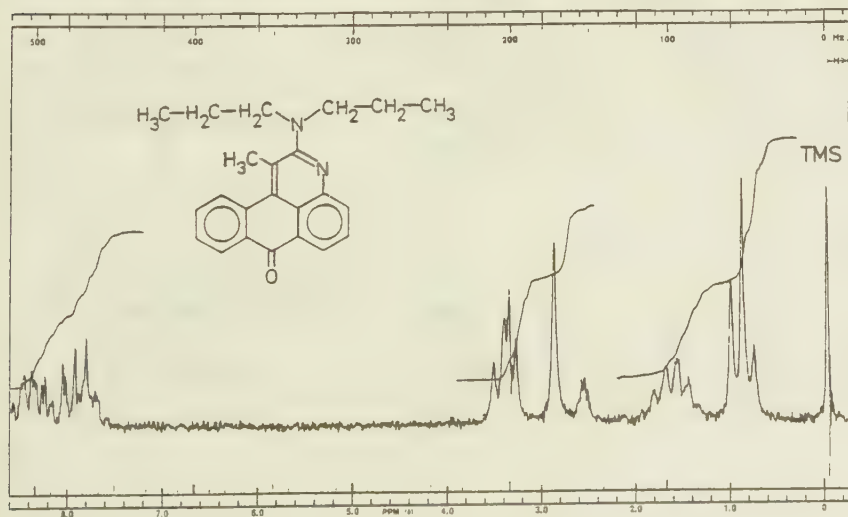
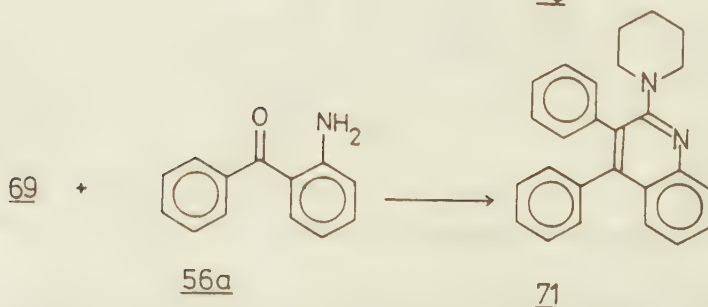
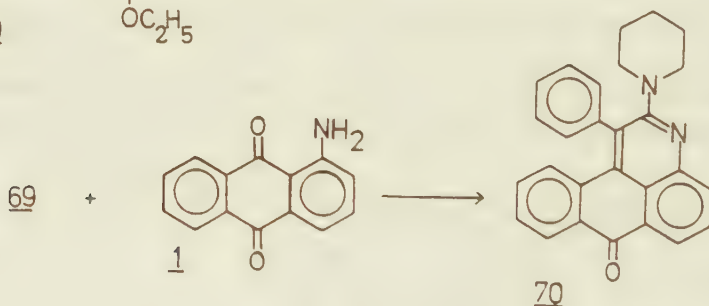
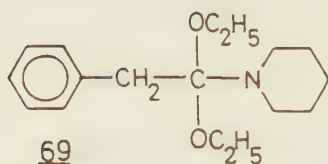


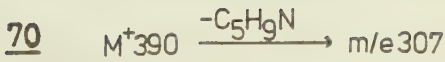
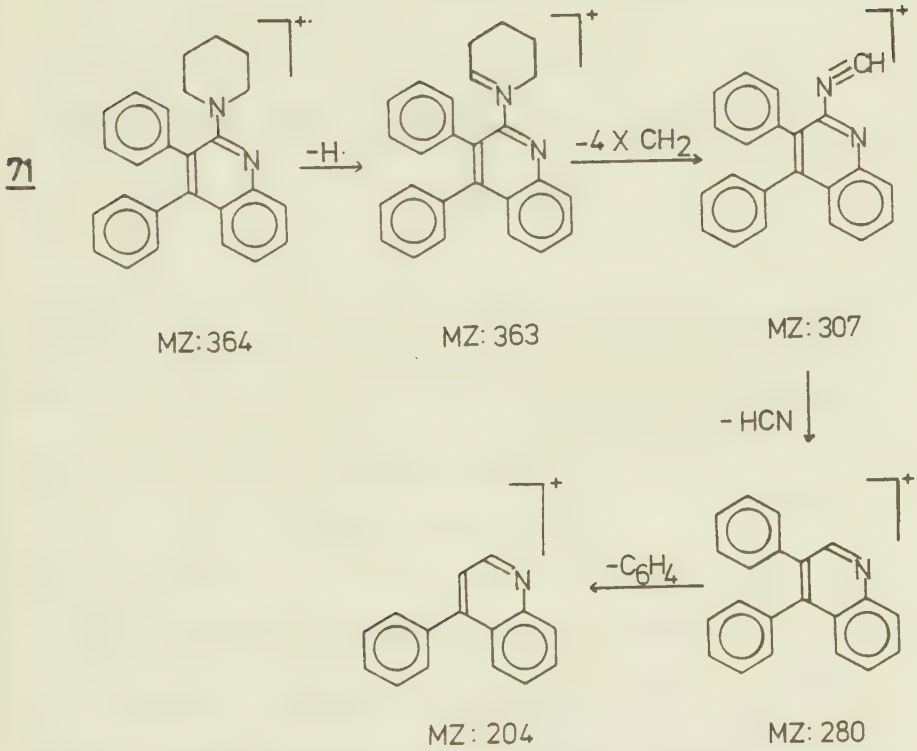
Abb. 22: NMR-Spektrum von 68b in DMSO-d_6

Der Abbau der Verbindung im MS folgt dem bei 68a angegebenen Schema.

Bei der Umsetzung des Amidacetals 69 mit 1-Amino-anthra-
chinon sowie mit 2'-Aminobenzophenon ließen sich in jeweils
20-25 proz. Ausbeute zwei Verbindungen isolieren, die ich
als Naphthochinolin 70 und als Phenylchinolin 71 identi-
fizierte.



Massenspektrum von 71 - Fragmentierungsschema



Während 70 in ockerbraunen Kristallen gewonnen wurde, ließ sich 71 als farblose Verbindung isolieren.

Übersicht über die IR-, ^1H -NMR- und Massenspektren von

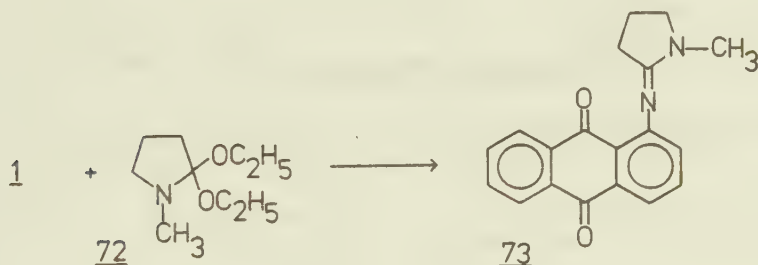
70 und 71

Sub- stanz	IR(cm^{-1})	^1H -NMR(ppm, CF_3COOH)	MS
<u>70</u>	1655 (CO)	9.83-7.0(m, 12arom.H) 3.60(s, breit, 2X N-CH ₂) 1.75(s, breit, 3X CH ₂)	M ⁺ 390 (Ber.:390)
<u>71</u>	1605 (CN)	8.0-7.0(m, 14arom.H) 3.57(s, breit, 2X N-CH ₂) 1.65(s, breit, 3X CH ₂)	M ⁺ 364 (Ber.:364)

E.4 Reaktionen mit Pyrrolidonacetal

Wie bei den vorangegangenen Kondensationsreaktionen wurde das Amino-anthrachinon nun auch mit dem Pyrrolidonacetal

72 umgesetzt³⁷⁾³⁸⁾; ich erhielt eine rote, kristalline Substanz.



Der Molpeak M^+304 im MS zeigt, daß eine Kondensation unter Cyclisierung nicht erfolgt war. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die N-Methylgruppe durch ein Singulett bei 3.6ppm und die drei Methylengruppen des Pyrrolidinringes durch ein Triplett bei 4.15ppm, einem Multiplett bei 2.5ppm und einem Triplett bei 3.6ppm ($J=8\text{Hz}$) vertreten.

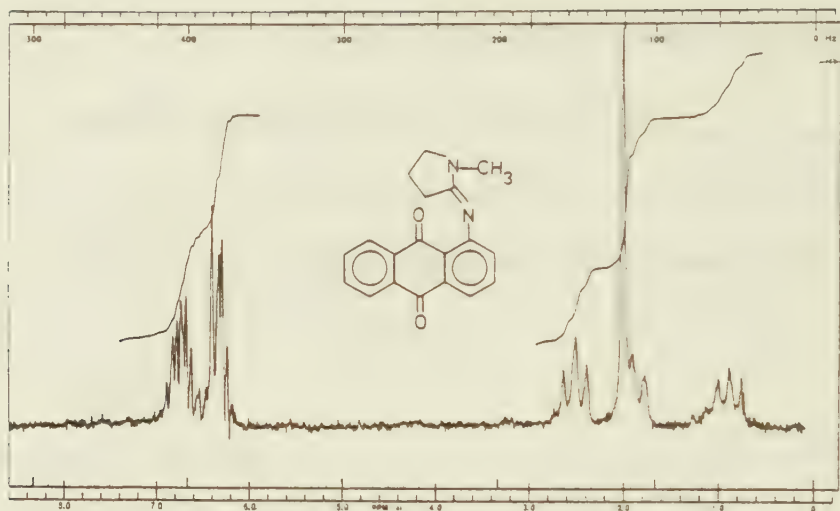


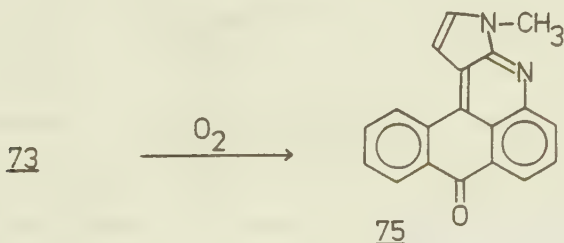
Abb. 23: NMR-Spektrum von 73 in CF_3COOH

Reg.bereich um 100Hz verschoben

Nach Verlängerung der Reaktionszeit ließ sich dünn-schicht-chromatographisch Amino-anthrachinon nicht mehr nachweisen und es lagen in etwa gleicher Menge Verbindung 73 und eine weitere Substanz vor, die sich jedoch nicht abtrennen ließ und die nicht entstand, wenn während der Reaktion der Luft-sauerstoff durch Stickstoff verdrängt wurde. Es gelang dann, durch ständiges Einblasen von Luftsauerstoff während der Um-

setzung die unbekannte Substanz in guter Ausbeute in Form von orangeroten Kristallen zu gewinnen.

Das IR-Spektrum mit nur einer Carbonylbande bei 1655cm^{-1} deutet auf einen Ringschluß hin; im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum fällt auf, daß bis auf das Signal der N-Methylgruppe bei 4.14ppm Absorptionen im aliphatischen Bereich fehlen. Außerdem ist im Vergleich zur Ausgangssubstanz die Zahl der Protonen im olefinisch-aromatischen Bereich größer geworden. Diesen Ergebnissen nach war das Naphtho-pyrrolo-chinolon 75 entstanden.



Durch Umsetzung von Amino-anthrachinon mit sorgfältig destilliertem N-Methyl-pyrrolidonacetal -also in Abwesenheit von Alkoholat- veränderten sich Reaktionsprodukt und Ausbeute nicht.

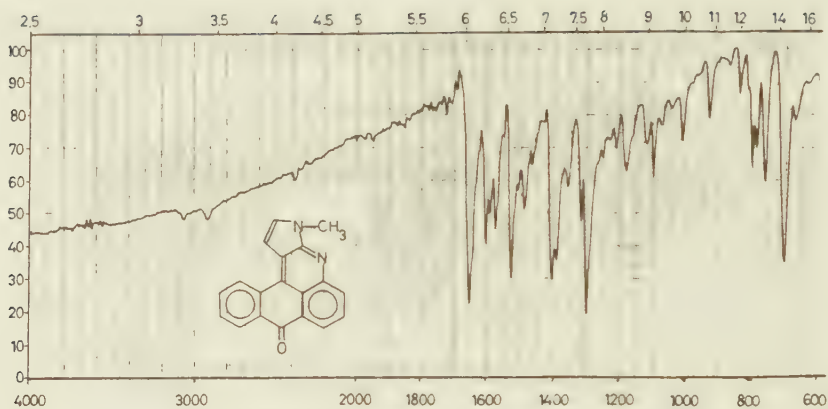


Abb. 24: IR-Spektrum von 75 in KBr

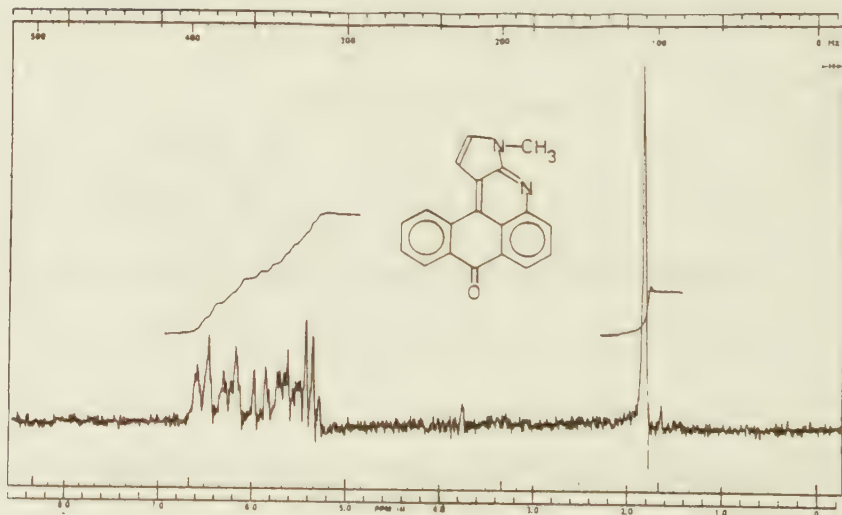


Abb. 25: NMR-Spektrum von 75 in CF_3COOH

Reg.bereich um 100Hz verschoben

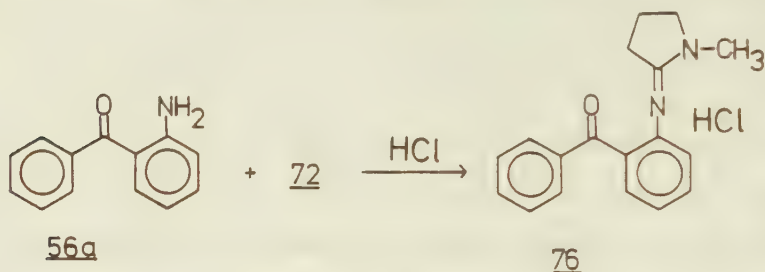
Übersicht über die UV-Spektren der Amino-naphthochinolin-

Derivate 55 / 62 / 65a-c / 68a-b / 70 / 75 .

[λ_{max} in nm, (log ϵ), Lösungsmittel Dioxan bzw DMSO⁺]

<u>55</u>	460 (3.65)	363 (4.20)		
<u>62</u> ⁺	438 (3.79)	325 (4.14)	270 (4.76)	
<u>65a</u>	464 (3.09)	366 (3.62)		
<u>65b</u>	447 (3.04)	364 (3.52)		
<u>65c</u>	452 (2.94)	366 (3.45)		
<u>68a</u>	470 (3.10)	366 (3.50)		
<u>68b</u>	428 (3.14)	373 (3.68)		
<u>70</u> ⁺	420 (3.65)	359 (3.42)	300 (3.15)	228 (3.80)
<u>75</u> ⁺	465 (4.12)	385 (3.95)	310 (4.02)	278 (4.75)

Auch das Amino-benzophenon 56a reagierte mit 72 zu einem Amidin-Derivat, das sich als Hydrochlorid isolieren ließ.



Da der Molpeak $M^{+}278$ der Summenformel entspricht und das ^1H -NMR-Spektrum das bereits beschriebene Signalmuster des N-Methyl-pyrrolidonrestes zeigt (N-CH_3 : s, 3.3ppm), kann man für das Reaktionsprodukt die Struktur 76 annehmen.

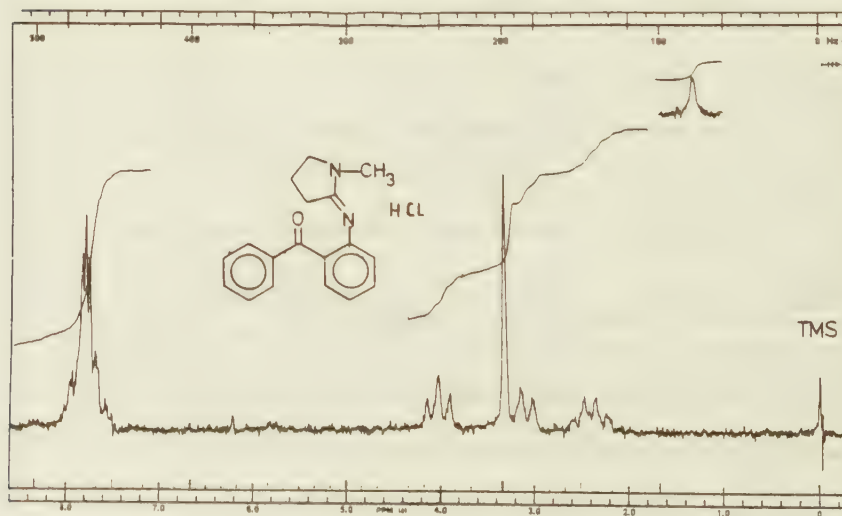
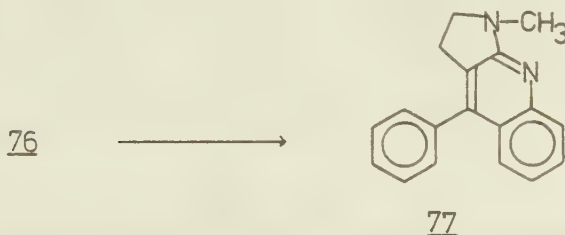


Abb. 26: NMR-Spektrum von 76 in CF_3COOH

Die Verlängerung der Reaktionszeit führte hier zum Ringschluß unter Bildung des Phenyl-pyrrolino-chinolins 77 .



Wie aus dem ^1H -NMR-Spektrum hervorgeht, findet bei diesem Ringschluß keine Dehydrierung des kondensierten Pyrrolinringes statt. Das Singulett der N-Methylgruppe liegt bei 3.35ppm, die beiden Triplets der zum Stickstoff α - und β -ständigen Methylengruppen sind bei 3.25ppm und 4.15ppm ($J=8\text{Hz}$) zu sehen. Diesen sieben aliphatischen Protonen stehen neun aromatische Protonen bei 7.9-7.6ppm gegenüber.

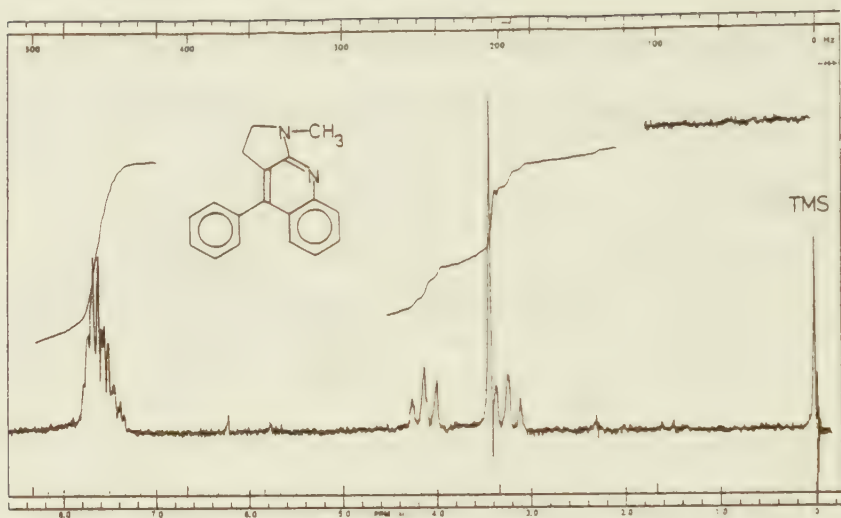
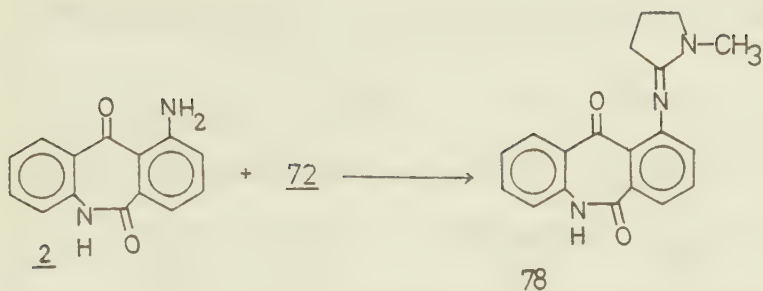


Abb. 26: NMR-Spektrum von 77 in CF_3COOH

Der Molpeak M^+260 stimmt mit der errechneten Molmasse überein. Eine anschließende Oxidation gelang weder durch Luft-sauerstoff noch durch Erhitzen mit Chloranil.

Schließlich entstand auch bei der Reaktion des Amino-morph-anthridindions 2 mit 72 ein Amidin, also 78.

Der Molpeak im Massenspektrum und das Abbauschema des N-Me-thyl-pyrrolidinrestes, das dem der Spektren von 73 und 76 entspricht, sowie die Analyse bestätigen die Formel 78.



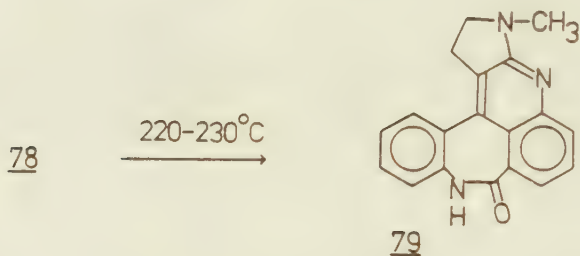
Ich versuchte nun wie bei 73 und 76 den Ring zu schließen.

Da auch nach 24-stündigem Erhitzen in verschiedenen, hochsiedenden Lösungsmitteln keine Kondensation erfolgte, versuchte ich durch Erhitzen ohne Lösungsmittel zum Erfolg zu kommen; bei 220-230°C sublimierten gelbe Kristalle.

Das DC ergab, daß ein Gemisch zweier Verbindungen in verschiedenen Konzentrationen vorlag. Eine Abtrennung des Nebenproduktes gelang infolge der ähnlichen Lauf- und Lösungseigenschaften nur unvollständig.

Das IR-Spektrum mit einer Carbonylbande bei 1655cm⁻¹ und der Molpeak im MS M⁺301 sprechen für die Vermutung, daß 79 bei der Sublimation entstanden war. In den Massenspektren von

78 und 79 stimmen die ersten Abbauschritte weitgehend überein.

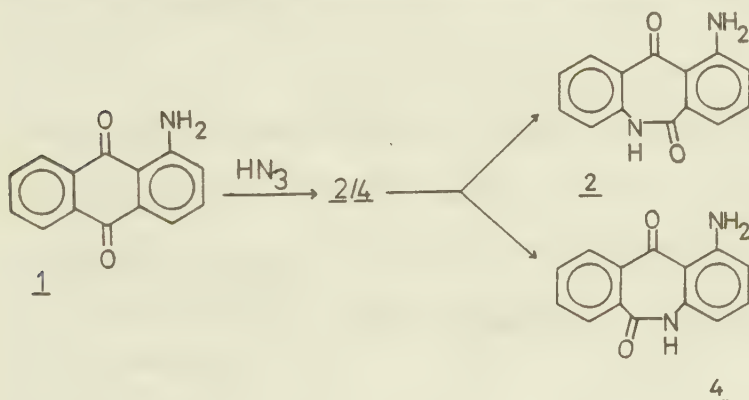


Im ^1H -NMR-Spektrum sind zwischen 3.4 und 4.4ppm sowie im aromatischen Bereich jeweils Signalgruppen für sieben Protonen zu erkennen; eine Oxidation des kondensierten Pyrrolinringes kann daher nicht erfolgt sein.

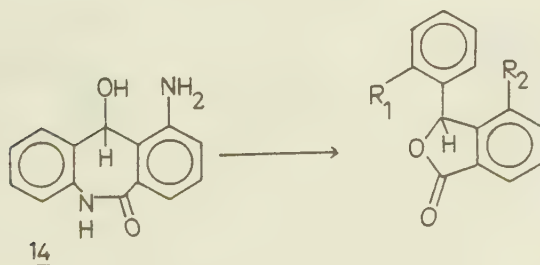
Da die vollständige Reinigung von 79 nicht gelang, waren die Analysenwerte nicht zufriedenstellend. Die Spektren lassen jedoch den Schluß zu, daß bei der Sublimation als Hauptprodukt 79 entstanden ist.

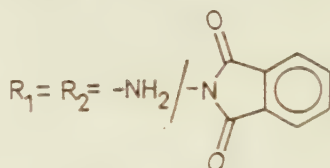
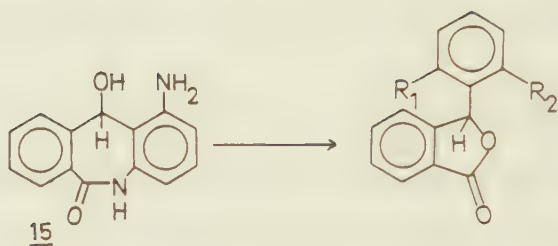
Zusammenfassung

Aus 1-Amino-anthrachinon ließen sich durch Schmidt-Reaktion entgegen Literaturangaben¹⁾ zwei isomere 1-Amino-morphanthridindione herstellen, die sich in präparativen Mengen trennen ließen und deren chemische Eigenschaften untersucht wurden.

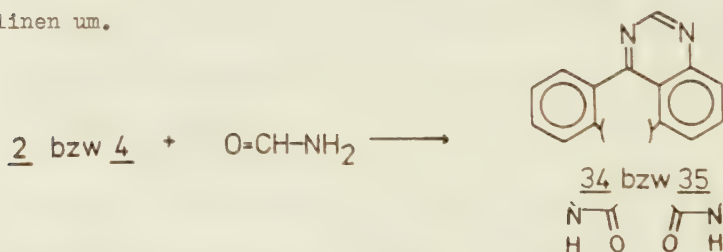


Die durch Reduktion der Carbonylgruppe in 11-Stellung gewonnenen isomeren Amino-morphanthridin-on-ole lagerten sich in die Lactone 19 und 20 um.

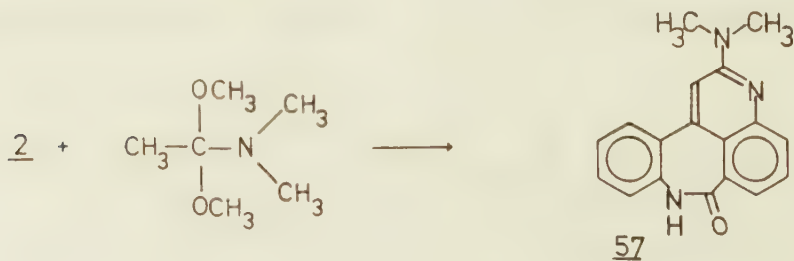




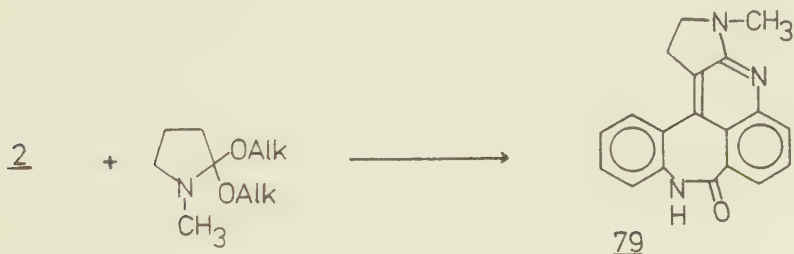
2 sowie 4 setzten sich mit Formamid zu Benzazepino-chinazolinen um.



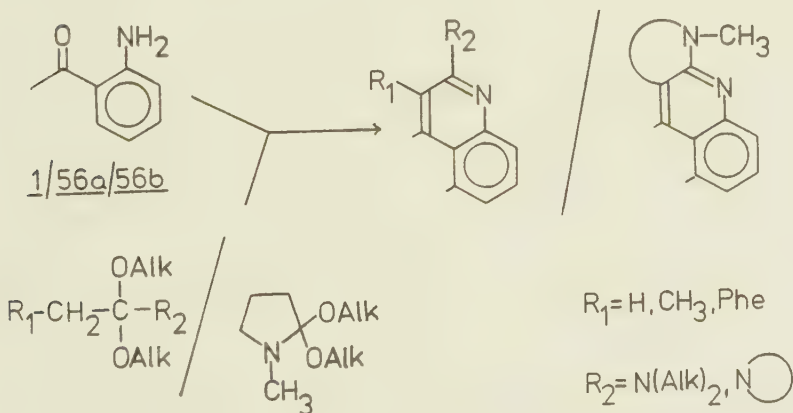
Reaktion von 2 mit Acetamidacetal führte zum 2-Amino-benzazepino-chinolin 57.



Mit Pyrrolidonacetal entstand das Benzazepino-pyrrolino-chinolin 79.



Auch andere β -Aminocarbonylverbindungen, wie 1-Amino-anthra-chinon(1), 2'-Amino-benzophenon(56a) und 2'-Amino-acetophe-non(56b) reagierten mit Säureamidacetalen unter Bildung von Chinolin-Derivaten 55-57, 65-71, 75, 77.



P R A K T I S C H E R T E I L

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Allgemeine Angaben	99
Darstellung der Ausgangsverbindungen	100
Darstellung der Säureamidacetale	103
Beschreibung der Versuche	105
1-Amino-5,6-dihydro-morphanthridin-5,11-dion <u>2</u> und -6,11-dion <u>4</u> : Isomerentrennung	105
1-Amino-5,6-dihydro-morphanthridin-5-on-11-ol <u>14</u> und -6-on-11-ol <u>15</u>	106
4-Amino-3-anilin-2-yl-1,3H-isobenzofuran-1-on <u>16</u>	107
3-(2-Phthalimido)-phenyl-4-phthalimido-1,3H- -isobenzofuran-1-on <u>19</u>	107
3-(2,6-Bis-phthalimido)-phenyl-1,3H-isobenzofuran-1-on <u>20</u>	108
3-(2-Phthalimido)-phenyl-1,3H-isobenzofuran- -1-on <u>24</u>	109
11-Amino-5,6-dihydro-morphanthridin-5-on <u>27a</u>	109
11-Acetamido-5,6-dihydro-morphanthridin-5-on <u>27b</u>	110
11-Benzoylamido-5,6-dihydro-morphanthridin-5-on <u>27c</u>	111

	Seite
11-N-Benzylidenimino-5,6-dihydro-morphanthridin-5-on	<u>27a</u> 112
1-Chloracetamido-5,6-dihydro-morphanthridin-5,11-dion	<u>31</u> 112
und -6,11-dion	<u>32</u> 112
7,8-Dihydro-benzazepino[4,5,6:d,e] chinazolin-7-on	<u>34</u> 113
7,8-Dihydro-benzazepino[2,3,4:d,e] chinazolin-8-on	<u>35</u> 113
1-N-(2,2-Diphenyläthylen)amino-5,6-dihydro-morphanthridin-5,11-dion	<u>37</u> 115
1-N-(2,2-Diphenyläthyl)amino-5,6-dihydro-morphanthridin-5,11-dion	<u>38</u> 116
1-N-(2,2-Diphenyläthylen)amino-5,6-dihydro-morphanthridin-5-on-11-ol	<u>39</u> 117
4-N-(2,2-Diphenyläthyl)amino-3-anilin-2-yl-1,3H-isobenzofuran-1-on	<u>41</u> 117
3-Acetylanilin-2-yl-4-N-(2,2-diphenyläthyl)-amino-1,3H-isobenzofuran-1-on	<u>43</u> 118
3-Äthyliden-anilin-2-yl-4-N-(2,2-diphenyläthyl)-amino-1,3H-isobenzofuran-1-on	<u>45a</u> 119

	Seite
3-(p-Methoxy-benzyliden)anilin-2-yl-4-N-(2,2-diphenyläthyl)amino-1,3H-isobenzofuran-1-on	<u>45b</u> 119
3-(N-Dimethylamino-methyliden)anilin-2-yl-4-N-(2,2-diphenyläthyl)amino-1,3H-isobenzofuran-1-on	<u>45c</u> 120
1-N-(2-Cyan-2-phenyl-äthylen)amino-5,6-dihydro-morphanthridin-5,11-dion	<u>47</u> 121
und -6,11-dion	<u>48</u> 121
1-N-(2-Cyan-2-phenyl-äthylen)amino-5,6-dihydro-morphanthridin-5-on-11-ol	<u>49</u> 122
6-Nitro-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e]chinazolin-7-on	<u>51</u> 123
2-N-Dimethylamino-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e]chinolin-7-on	<u>55</u> 123
2-N-Dimethylamino-4-phenyl-chinolin	<u>57a</u> 125
2-N-Dimethylamino-4-methyl-chinolin-hydrochlorid	<u>57b</u> 125
2-N-Dimethylamino-benzazepino[4,5,6:d,e]chinolin-7-on	<u>58</u> 126
2-N-Dimethylamino-benzazepino[2,3,4:d,e]chinolin-8-on	<u>59</u> 126
2-N-Dimethylamino-6-nitro-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e]chinolin-7-on	<u>60</u> 127

2-N-Dimethylamino-6-amino-(1,4-dihydro-naphtho) [1,2,3:d,e] chinolin-7-on	<u>61</u>	128
2-N-Dimethylamino-7,10-dihydro-(benzo[8,9]- -chinolino[4,5,6,7:d,e,f])chinazolin	<u>62</u>	129
2-N-Dimethylamino-6,9-dinitro-(1,4-dihydro- -naphtho)[1,2,3:d,e] chinolin-7-on	<u>63</u>	130
2-N-Piperidino-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e] -chinolin-7-on	<u>65a</u>	131
2-N-Morpholino-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e] -chinolin-7-on	<u>65b</u>	131
2-N-(N-Methyl)-piperazino-(1,4-dihydro-naphtho) [1,2,3:d,e] chinolin-7-on	<u>65c</u>	132
2-N-Dipropylamino-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3: :d,e] chinolin-7-on	<u>68a</u>	133
2-N-Dipropylamino-1-methyl-(1,4-dihydro-naph- tho)[1,2,3:d,e] chinolin-7-on	<u>68b</u>	134
1-Phenyl-2-N-piperidino-(1,4-dihydro-naphtho) -[1,2,3:d,e] chinolin-7-on	<u>70</u>	134
2-N-Piperidino-3,4-phenyl-chinolin	<u>71</u>	135

2-(1-Anthrachinonyl)imino-1-N-methyl-pyrrolidin	<u>73</u>	136
(N-Methyl-pyrrolo[2',3':b]-1,4-dihydro-naphtho -[1,2,3:d,e])chinolin-7-on	<u>75</u>	137
2-(Benzophenon-2-yl)imino-1-N-methyl-pyrroli- din-hydrochlorid	<u>76</u>	137
4-Phenyl-(N-methyl-pyrrolino[2,3:b] chinolin	<u>77</u>	138
1-N-(N-Methyl-pyrrolidin-2-yl)imino-5,6-di- hydro-morphanthridin-5,11-dion	<u>78</u>	139
(N-Methyl-pyrrolino[2',3':b']-benzazepino -[4,5,6:d,e])chinolin-8-on	<u>79</u>	140

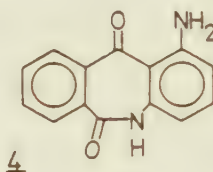
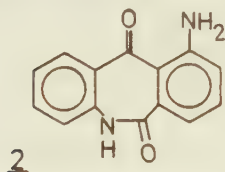
Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte	Linström-Gerät, Werte in °C, nicht korrigiert
IR-Spektren	Photometer AccuLab 6 (Beckman), KBr-Preßlinge
UV-Spektren	Photometer PMQ II (Zeiss), Lösungen -soweit nicht anders angegeben- in Dioxan
¹ H-NMR-Spektren	Varian-Gerät T 60 (Tetramethylsilan als innerer Standard). Sämtliche Spektren beziehen sich auf die -Skala.
Massenspektren	Spektrometer CH 7 (Varian)
CHN-Analysen	CHN-Analyser, Modell 185 (Hewlett und Packard) Ein Teil der Elementaranalysen wurde von der Firma E. Beetz, Kronach, angefertigt.

Die Ausbeuten beziehen sich -sofern nichts anderes angegeben- auf die einmal umkristallisierte und getrocknete Substanz.

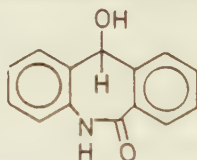
Ausgangsverbindungen

Gemisch der 1-Amino-5,6-dihydro-morphanthridindione 2 und 4

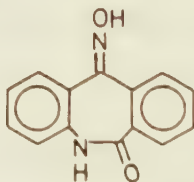


wurde nach der von Caronna und Palazzo angegebenen Vorschrift dargestellt¹⁾.

5,6-Dihydro-morphanthridin-5-on-11-ol(12)



und 11-Hydroximino-5,6-dihydro-morphanthridin-5-on(26)

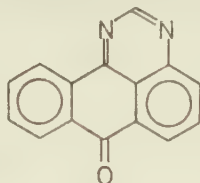


wurden nach der von Protiva et al. angegebenen Vorschrift dargestellt³⁾.

1-Amino-anthrachinon(1) , o-Amino-benzophenon(56a) und

o-Amino-acetophenon(56b) wurden von der Firma Merck bezogen.

1,4-Dihydro-naphtho[1,2,3:d,e]chinazolin-7-on (50)



Die Herstellung des Formamidin-Derivates aus 1-Amino-anthra-
chinon und N-Dimethylformamid-dimethylacetal wurde nach der
Vorschrift von Meerwein u.a.¹⁹⁾, der Ringschluß nach der Me-
thode von Eilingsfeld u.a.²⁰⁾ durchgeführt.

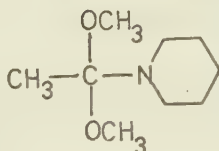
Säureamidacetale

N-Dimethylformamid-dimethylacetal und

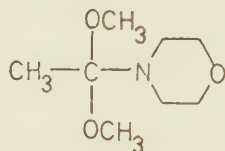
N-Dimethylamino-acetamid-dimethylacetal (52)

Die Darstellung erfolgte nach einer von Brederick angegebene-
nen Vorschrift³⁵⁾. Daneben wurde Acetal der Firma Merck ver-
wendet.

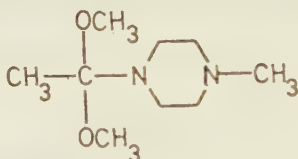
Piperidino-acetamid-dimethylacetal (64a)



Morpholino-acetamid-dimethylacetal (64b)

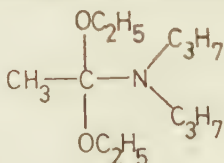


N-Methylpiperazino-acetamid-dimethylacetal (64c)

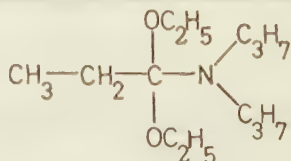


Die Darstellung erfolgte durch Umaminierung von 52 nach der von Meerwein beschriebenen Methode¹⁹⁾; die Reaktionsdauer betrug jedoch 5h.

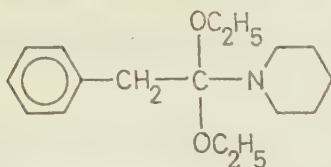
N-Dipropylamino-acetamid-diäthylacetal (68a)



N-Dipropylamino-propionamid-diäthylacetal (68b)



Piperidino-phenylacetamid-diäthylacetal(69)



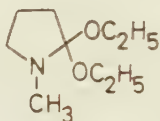
Allgemeine Vorschrift

Die Säureamide wurden aus den entsprechenden Säurechloriden und sekundären Aminen gebildet. Die Überführung in die Acetalform erfolgte in Anlehnung an die von Brederick beschriebene Methode zur Darstellung von Säureamidacetalen³⁵⁾:

20mmol des tertiären Säureamids wurden bei etwa 50°C mit 20mmol frisch destilliertem Dimethylsulfat tropfenweise versetzt und 2h lang gerührt. Man ließ dann diese Lösung bei 5°C zu einer Lösung von 2.3g Na in 100ml abs. Äthanol tropfen.

Nach 12h Stehenlassen wurde vom Niederschlag abgesaugt. Diese alkoholathaltige Lösung des Amidacetals wurde nun jeweils mit 10mmol der β -Aminoketonverbindung umgesetzt. Auf eine Reindarstellung der Amidacetale wurde verzichtet, da die Destillation teilweise zur Selbstkondensation führte³⁹⁾ und deshalb nur mäßige Ausbeuten an Acetal ergab.

2-Pyrrolidon-diäthylacetal(72)



wurde nach der oben beschriebenen Vorschrift dargestellt und umgesetzt. Dieses Acetal ist unzersetzt destillierbar³⁷⁾, Umsetzungen des gereinigten Acetals führten jedoch nicht zu besseren Ausbeuten oder reineren Reaktionsprodukten.

Beschreibung der Versuche

1-Amino-morphanthridindione: Trennung der Isomeren 2 und 4

5g (22.4mmol) des nach Caronna und Palazzo hergestellten Isomerengemisches wurden mit 10ml 6N-NaOH und 50ml Wasser versetzt und in der Siedehitze hydrolysiert. Es wurde in 450ml Eiswasser gegossen, bis zur klaren Lösung filtriert und auf 10°C abgekühlt. Danach wurde mit 14ml 6N-Schwefelsäure angesäuert und wiederum bis zur klaren, orangegelben Lösung filtriert. Das Filtrat wurde nun im siedenden Wasserbad 15min lang gerührt und nach dem Erkalten vom Niederschlag abgetrennt (Isomeres 4). Diesem Filtrat wurden 20ml 6N-Schwefelsäure zugesetzt und im Rotavapor in der Hitze Wasser entzogen. Nachdem auf 100ml eingeeengt worden war, wurde zur vollständigen Fällung des Isomeren 2 über Nacht stehengelassen und dann filtriert. Durch Neutralisation der Restlösung konnte die Ausbeute geringfügig verbessert werden.

Während dieses Isomere rein anfällt, ist die erste Isomerenfraktion häufig durch das zweite Isomere verunreinigt, so daß

die Trennung wiederholt werden muß.

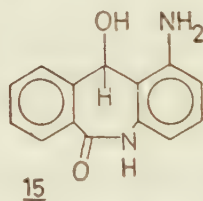
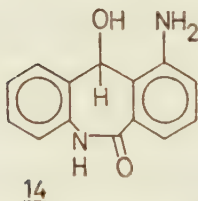
2 : Hellgelbe Nadeln, Schm.bereich 276-78°C

4 : Orangegelbe Kristalle, Schmp. 251°C

2 und 4 sind aus n-Butanol umkristallisierbar.

1-Amino-5,6-dihydro-morphanthridin-5-on-11-ol (14)

bzw. -6-on-11-ol (15)



Eine Suspension von 2.38g (10mmol) 2 bzw. 4 in 100ml Äthanol wurde unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 0.76g Natriumborhydrid in 5ml Wasser versetzt. Es wurde 1h bei Raumtemperatur gerührt, in Eiswasser gegossen und mit Essigsäure versetzt. Der Niederschlag wurde zweimal aus Isopropanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle, 14 Schmp. 248°C, Ausbeute 1.6g (67% d.Th.)

15 Schmp. ü. 300°C, Ausbeute 1.6g

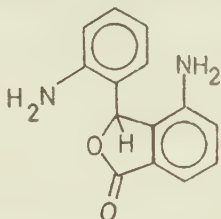
Summenformel: $C_{14}H_{12}N_2O_2$

Ber. C 69.98 H 5.04 N 11.66 Mol.-Masse 240.3

14: Gef. C 69.67 H 5.11 N 11.64 Mol.-Masse 240

15: Gef. C 69.59 H 5.02 N 11.44 Mol.-Masse 240

4-Amino-3-anilin-2-yl-1,3H-isobenzofuran-1-on(16)⁺



2.38g (10mmol)2 wurden nach der oben angegebenen Vorschrift behandelt. Anstatt bei Raumtemperatur wurde jedoch 3h zum Sieden erhitzt. Quantitative Auskristallisation nach 2-3d.

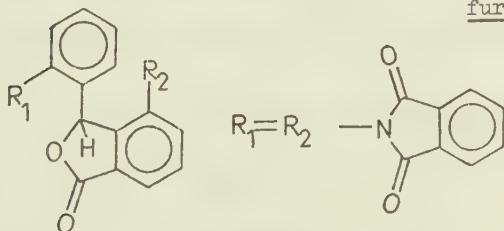
Farblose Kristalle, Schmp. 204°C, Ausbeute 1.5g (62% d. Th.)

Summenformel: C₁₄H₁₂N₂O₂

Ber. C 69.98 H 5.04 N 11.66 Mol.-Masse 240.3

Gef. C 69.68 H 5.11 N 11.82 Mol.-Masse 240

3-(2-Phthalimido)-phenyl-4-phthalimido-1,3H-isobenzofuran-1-on(19)



⁺16 kann auch als 3-Anilin-2-yl-phthalid benannt werden.

1.2g (5mmol) 14 und 1.31g (10mmol) Phthalsäureanhydrid wurden in 10ml Pyridin gelöst. Es wurde 12h unter Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten in Eiswasser gegeben und der Niederschlag aus Isopropanol umkristallisiert.

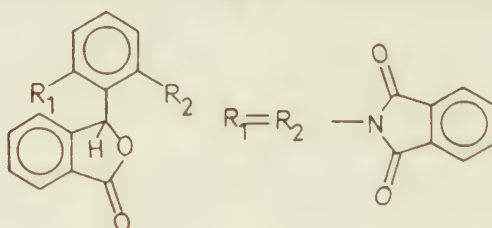
Farblose Kristalle, Schmp. 288°C, Ausbeute 1.9g (76% d. Th.)

Summenformel: $C_{30}H_{16}N_2O_6$

Ber. C 71.99 H 3.22 N 5.60 Mol.-Masse 500.5

Gef. C 71.90 H 3.58 N 5.74 Mol.-Masse 500

3-(2,6-Bis-phthalimido)-phenyl-1,3H-isobenzofuran-1-on (20)



1.2g (5mmol) 15 wurden wie 14 mit Phthalsäureanhydrid umgesetzt.

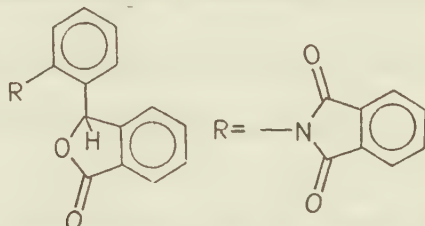
Farblose Kristalle, Schm. bereich 290-93°C, Ausbeute 2.0g (80% d. Th.)

Summenformel: $C_{30}H_{16}N_2O_6$

Ber. C 71.99 H 3.22 N 5.60 Mol.-Masse 500.5

Gef. C 72.02 H 3.43 N 5.44 Mol.-Masse 500

3-(2-Phthalimido)-phenyl-1,3H-isobenzofuran-1-on (24)



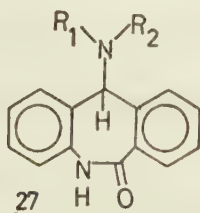
2.23g (10mmol) 12 wurden mit 0.66g (10mmol) Phthalsäure-anhydrid in 10ml Pyridin gelöst und, wie oben beschrieben, weiterbehandelt.

Farblose Kristalle, Schmp. 220°C, Ausbeute 2.4g (71% d. Th.)

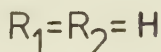
Summenformel: $C_{22}H_{13}NO_4$

Ber. C 74.36 H 3.69 N 3.94 Mol.-Masse 355.4

Gef. C 74.31 H 3.66 N 3.95 Mol.Masse 355



11-Amino-5,6-dihydro-morphanthridin-5-on (27a)



Eine Suspension von 4.76g (20mmol) 26 in 20ml Eisessig wurde nach und nach mit 5g Zn-staub versetzt. Es wurde 4h bei 40°C gerührt, abfiltriert und mit Eisessig nachgewaschen. Die Lösung wurde in 200ml Wasser gegeben, mit Soda alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und auf 20ml eingeeengt. 27a kristallisierte in der Kälte aus. Aus Dioxan.

Farblose Kristalle, Schmp. 208°C, Ausbeute 2.3g (52% d. Th.)

Summenformel: $C_{14}H_{12}N_2O$

Ber. C 75.32 H 4.97 N 12.54 Mol.-Masse 224.3

Gef. C 75.01 H 5.22 N 12.49 Mol.-Masse 224

11-Acetamido-5,6-dihydro-morphanthridin-5-on (27b)



Eine Lösung von 2.38g (10mmol) 26 in 30g Acetanhydrid/Eisessig (1:3) wurde wie 27a weiterbehandelt. Aus Dioxan.

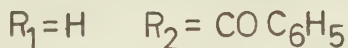
Farblose Kristalle, Schmp. 274°C, Ausbeute 1.4g (52% d. Th.)

Summenformel: $C_{16}H_{14}N_2O_2$

Ber. C 72.17 H 5.30 N 10.51 Mol.-Masse 266.3

Gef. C 71.63 H 5.40 N 10.27 Mol.-Masse 266

11-Benzoylamido-5,6-dihydro-morphanthridin-5-on(27c)



Zu einer eisgekühlten Lösung von 1.12g (5mmol) 27a in 10ml abs.

Pyridin wurde eine Lösung von 0.7g (5mmol) Benzoylchlorid
in 5ml abs. Pyridin zugetropft und 2h gerührt. Dann wurde in
200ml Wasser gegossen, mit verd. Schwefelsäure schwach ange-
säuert und der Niederschlag aus Eisessig umkristallisiert.

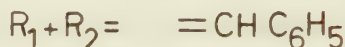
Farblose Kristalle, Schmp. 117-18°C, Ausbeute 1.2g (71% d. Th.)

Summenformel: $C_{21}H_{16}N_2O_2$

Ber. C 76.81 H 4.92 N 8.53 Mol.-Masse 328.4

Gef. C 76.89 H 4.91 N 8.55 Mol.-Masse 328

11- N-Benzylidenimino-5,6-dihydro-morphanthridin-5-on(27d)



1.12g (5mmol) 27a und 0.53g frisch dest. Benzaldehyd wurden in 40ml abs. Toluol 2h lang erhitzt (Wasserabscheider). Aus der klaren Lösung schieden sich in der Kälte farblose Kristalle ab, die aus Chloroform umkristallisiert wurden.

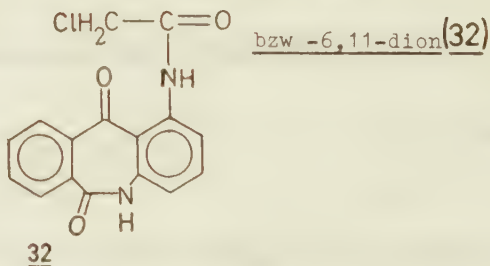
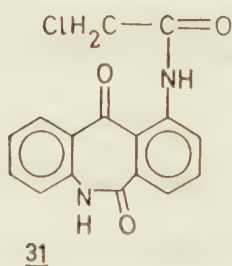
Schmp. 223°C, Ausbeute 1.3g (82% d. Th.)

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$

Ber. C 80.75 H 5.17 N 8.96 Mol.-Masse 312.4

Gef. C 80.43 H 5.07 N 8.89 Mol.-Masse 312

1-Chloracetamido-5,6-dihydro-morphanthridin-5,11-dion(31)



Zu einer Suspension von 2.38g (10mmol) 2 bzw 4 und 1g Tri-äthylamin in 200ml abs. Äther wurden 2g (15mmol) Chloracetylchlorid zugetropft und 3h unter Rückfluß erhitzt. Nach

dem Erkalten wurde abfiltriert und aus Eisessig umkristallisiert.

Blaßgelbe, filzige Nadeln

31 : Schmp. 280°C , Ausbeute 2.55g (81% d. Th.)

32 : Schmp. 276°C , Ausbeute 2.6g (83% d. Th.)

IR: 3240cm^{-1} , 3170cm^{-1} (Amid-NH); 1665cm^{-1} , 1685cm^{-1}

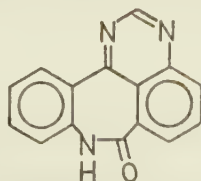
(Amid-II-Bande); 1640cm^{-1} (CO), bei 32 nur eine

Amid-Bande bei 1670cm^{-1}

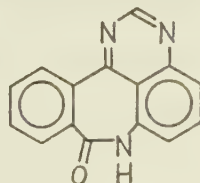
$^1\text{H-NMR}$ (in CF_3COOD): 4.47ppm (s, 2H), 8.6-7.3ppm (m, 7arom. H)

4.44ppm (s, 2H), 8.8-7.3ppm (m, 7arom. H)

7,8-Dihydro-benzazepino[4,5,6:d,e]chinazolin-7-on(34)



7,8-Dihydro-benzazepino[2,3,4:d,e]chinazolin-8-on(35)



I) Eine Lösung von 2.38g (10mmol) 2 bzw 4 in 6ml Ameisensäure und 20ml Formamid wurde 30min bei 200°C gerührt und nach dem Erkalten in Wasser gegossen. Niederschlag aus n-Butanol. Ausbeute für 34 und 35 jeweils 1.5g(61%d.Th.)

II) Eine Lösung von 1.57g (5mmol) 2 bzw 4 und 2g Hexamethylentetramin in 10ml n-Hexanol wurde 15min bei 160°C erhitzt und dann im schwachen Vakuum bis zum öligen Rückstand eingeengt. Es wurde mehrmals mit Essigester ausgekocht und säulenchromatographisch aufgetrennt (Kieselgel 60, Merck).

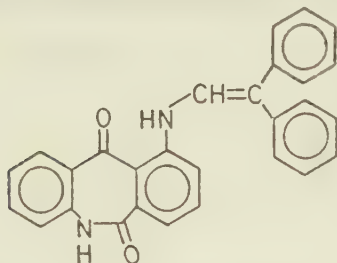
34 bzw 35 fällt jeweils als zweite Fraktion an.

Farblose bis blaßgelbe Kristalle, Schm.bereich 298-300°C (34) bzw über 310°C (35), Ausbeute jeweils 20-25%d.Th.

Summenformel: $C_{15}H_9N_3O$

Ber.	C 72.87	H 3.67	N 16.98	Mol.-Masse 247.2
<u>35</u> : Gef.	C 72.74	H 3.64	N 16.92	Mol.-Masse 247
<u>34</u> : Gef.	C 72.86	H 3.54	N 16.86	Mol.-Masse 247

1-N-(2,2-Diphenyläthylen)amino-5,6-dihydro-morphanthridin-



-5,11-dion **(37)**

Eine heiße Lösung von 2.38g (10mmol) 2 in 100 abs. n-Butanol wurde tropfenweise mit 2g (10mmol) Diphenylacetaldehyd 36 versetzt. Nach 2h unter Rückfluß wurde abgekühlt und der Niederschlag aus Chloroform umkristallisiert.

Kupferrote, filzige Nadeln, Schmp. 275°C, Ausbeute 3.4g (82% d. Th.)

Summenformel: $C_{28}H_{20}N_2O_2$

Ber. C 80.75 H 4.84 N 6.72 Mol.-Masse 416.5

Gef. C 80.59 H 4.77 N 6.80 Mol.-Masse 416

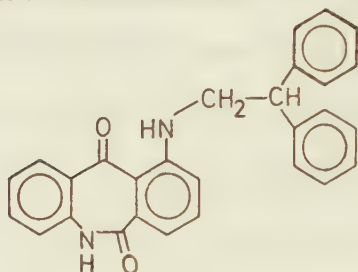
IR: 3295cm^{-1} (Enamin-NH), 3180cm^{-1} (Amid-NH), Carbonylbanden bei 1655cm^{-1} und 1620cm^{-1}

MS: $M^+ 416 - 178$ (Diphenyläthylen) $\rightarrow m/e 238$

$^1\text{H-NMR}$: 10.90ppm (s, breit, Amid-H, deuterierbar),

9.62ppm (d, $J=20\text{Hz}$, Methin-H)

1-N-(2,2-Diphenyläthyl)amino-5,6-dihydro-morphanthridin-



-5,11-dion(38)

2.08g (5mmol) **37** wurden in 100ml Eisessig suspendiert und bei 70°C mit Pd/C unter Verbrauch von 2 Äquivalenten Wasserstoff hydriert. Es wurde filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der ölige Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp. 218°C, Ausbeute 1.55g (74% d. Th.)

Summenformel: $C_{28}H_{22}N_2O_2$

Ber. C 80.36 H 5.30 N 6.69 Mol.-Masse 418.5

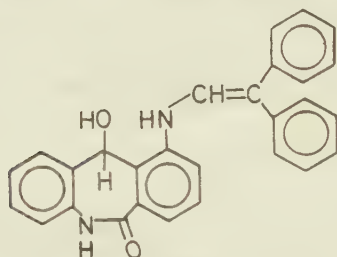
Gef. C 79.99 H 5.36 N 6.67 Mol.-Masse 418

IR: Keine OH-Valenzschwingung, Carbonylbanden bei 1635cm^{-1} und 1665cm^{-1}

MS: $M^+ 418 - 167$ (Diphenylmethan) $\rightarrow m/e 251 - 28$ (H_2CN)
 $\rightarrow m/e 223$ ($m^+ 198$) $- 28$ (CO) $\rightarrow m/e 195$ ($m^+ 172$)

$^1\text{H-NMR}$: 10.65ppm (s, breit, Amid-H, deuterierbar), A_2B -System zwischen 4.8 und 3.4ppm

1-N-(2,2-Diphenyläthyl)amino-5,6-dihydro-morphanthridin-



-5-on-11-ol (39)

Die Darstellung erfolgte nach der bei 14 / 15 beschriebenen Methode.

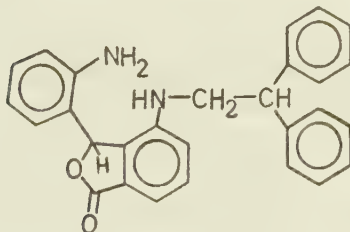
Farblose Kristalle, Schmp. 192°C , Ausbeute 63% d. Th.

Summenformel: $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

Ber. C 80.36 H 5.30 N 6.69 Mol.-Masse 418.5

Gef. C 79.85 H 5.24 N 6.56 Mol.-Masse 418

4-N-(2,2-Diphenyläthyl)amino-3-anilin-2-yl-1,3H-isobenzofuran-1-on (41)



2.08g (5mmol) wurden nach der bei 16 angegebenen Vorschrift umgesetzt. Aus n-Butanol.

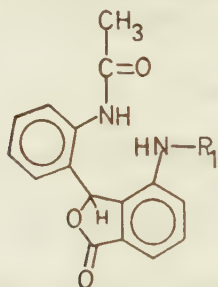
Farblose Kristalle, Schmp. 179°C, Ausbeute 1,0g (50% d. Th.)

Summenformel: $C_{28}H_{24}N_2O_2$

Ber. C 79.97 H 5.76 N 6.66 Mol.-Masse 420.5

Gef. C 80.01 H 5.62 N 6.71 Mol.-Masse 420

3-Acetylanilin-2-yl-4-N-(2,2-diphenyläthyl)amino-1,3H-iso-
benzofuran-1-on (43)

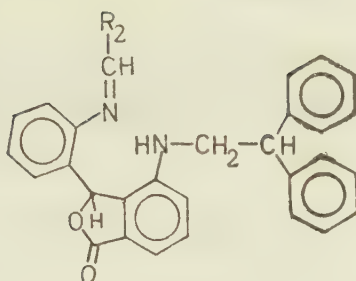


Eine Lösung von 2.1g (5mmol) 41 und 0.5g Na-acetat in 10ml Acetanhydrid wurden 12h bei 50°C gerührt und dann in Wasser gegeben. Der Niederschlag wurde aus Isopropanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp. 195°C, Ausbeute 1.2g (51% d. Th.)

Ber. C 77.90 H 5.67 N 6.05 Mol.-Masse 462.6

Gef. C 77.67 H 5.88 N 6.10 Mol.-Masse 462



45

3-Äthyliden-anilin-2-yl-4-N-(2,2-diphenyläthyl)amino-1,3H-
-isobenzofuran-1-on (45a)

R = -CH₃

Eine Suspension von 2.10g (5mmol) ⁴¹ in 60ml Toluol abs. wurde mit 0.44g (10mmol) frisch dest. Acetaldehyd versetzt und 4h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Lösung auf 1/3 des Volumens fielen in der Kälte farblose Kristalle aus, die zweimal aus Benzol umkristallisiert wurden.

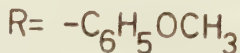
Schmp. 175°C, Ausbeute 1.2g (53% d. Th.)

Summenformel: C₃₀H₂₆N₂O₂

Ber.	C 80.69	H 5.87	N 6.27	Mol.-Masse 446.6
------	---------	--------	--------	------------------

Gef.	C 80.94	H 5.70	N 6.24	Mol.-Masse 446
------	---------	--------	--------	----------------

3-(p-Methoxy-benzyliden)anilin-2-yl-4-N-(2,2-diphenyläthyl)-
amino-1,3H-isobenzofuran-1-on (45b)



2.10g (5mmol) 41 wurden mit 1.4g (10mmol) frisch dest. Anis-
aldehyd nach der obigen Vorschrift umgesetzt.

Farblose Kristalle, Schmp. 168°C, Ausbeute 1.5g (55% d. Th.)

Summenformel: $C_{36}H_{30}N_2O_3$

Ber. C 80.27 H 5.62 N 5.20 Mol.-Masse 538.7

Gef. C 80.29 H 5.46 N 5.12 Mol.-Masse 538

3-(N-Dimethylamino-methyliden)anilin-2-yl-4-N-(2,2-diphenyl-
äthyl)amino-1,3H-isobenzofuran-1-on (45c)



2.10g (5mmol) 41 und 1.2g (10mmol) N-Dimethylformamid-dime-
thylacetal wurden in 20ml abs. Benzol suspendiert. Nach dem
vorsichtigen Überdestillieren des Benzols wurde der ölige
Rückstand 15min auf 170°C erhitzt und nach dem Abkühlen auf
etwa 100°C in 50ml Äthanol aufgenommen. Der beim Erkalten ent-
standene Niederschlag wurde aus n-Butanol umkristallisiert.

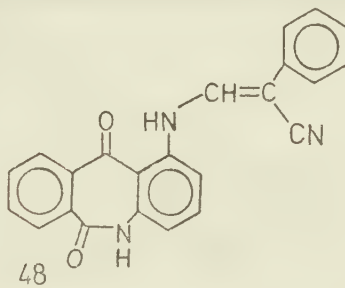
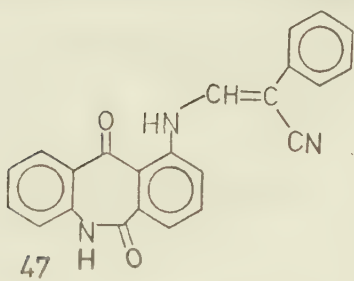
Farblose Nadeln, Schmp. 184-85°C, Ausbeute 2.4g (75% d. Th.)

Summenformel: $C_{31}H_{29}N_3O_2$

Ber. C 78.29 H 6.15 N 8.83 Mol.-Masse 475.6

Gef. C 78.41 H 5.91 N 8.68 Mol.-Masse 475

1-N-(2-Cyan-2-phenyl-äthylen)amino-5,6-dihydro-morphanthri-
din-5,11-dion(47) bzw -6,11-dion(48)



2.38g (10mmol) 2 bzw 4 wurden mit 1.45g (10mmol) Cyanphenyl-
 acetaldehyd nach der bei 37 angegebenen Vorschrift umgesetzt.

Aus Eisessig.

Orangefarbene, filzige Nadeln, 47 Schmp. $294^{\circ}C$, Ausbeute 1.7g(46%)

48 Schmp. $297^{\circ}C$, Ausbeute 1.8g(49%)

Summenformel: $C_{23}H_{15}N_3O_2$

Ber. C 75.60 H 4.14 N 11.50 Mol.-Masse 365.4

47 : Gef. C 75.35 H 4.31 N 11.63 Mol.-Masse 365

48 : Gef. C 75.16 H 4.33 N 11.48 Mol.-Masse 365

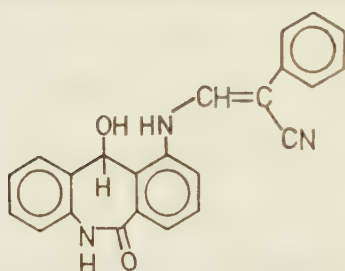
IR: 3180cm^{-1} , 3310cm^{-1} (NH-Banden); 2200cm^{-1} (Nitril)

MS: $M^{+}365 - 18 \rightarrow m/e347 - 27(\text{HCN}) \rightarrow m/e320$

UV: 47 $410(\log \epsilon=4.00)$, $341(4.30)$, $280(4.26)\text{nm}$

48 $410(4.00)$, $320(4.36)\text{nm}$ (in Dioxan)

1-N-(2-Cyan-2-phenyl-äthylen)amino-5,6-dihydro-morphanthridin-



-5-on-11-ol(49)

Die Darstellung erfolgte nach der bei 14 / 15 beschriebenen

Methode. Aus Isopropanol.

Farblose Kristalle, Schmp. 238°C , Ausbeute 83% d. Th.

Summenformel: $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$

Ber. C 75.20 H 4.63 N 11.44 Mol.-Masse 367.4

Gef. C 75.07 H 4.58 N 11.64 Mol.-Masse 367

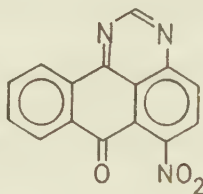
IR: 1660cm^{-1} , 1635cm^{-1} Carbonylbanden; 3220cm^{-1} , 3340cm^{-1}

(NH- und OH-Banden)

MS: $M^+ 367 - 18(H_2O) \longrightarrow m/e 349$

NMR: 5.9ppm (s, Diphenylmethan-H), ansonsten keine aliphatischen Signale

6-Nitro-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e]chinazolin-7-on(51)



2,32g (10mmol) 50 wurden in 20ml Nitriersäure 3h auf 130°C erhitzt, nach dem Abkühlen in Eiswasser gegeben und mit Soda neutralisiert. Niederschlag aus Dioxan.

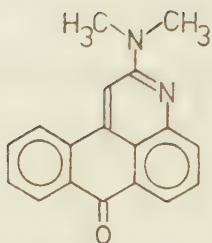
Schwach rosafarbene Kristalle, Schmp. 282°C, Ausbeute 1.2g (43%)

Summenformel: $C_{15}H_7N_3O_3$

Ber. C 64.99 H 2.55 N 15.15 Mol.-Masse 277.2

Gef. C 64.84 H 2.81 N 15.53 Mol.-Masse 277

2-N-Dimethylamino-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e]chinolin-
-7-on(55)



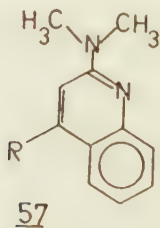
Eine heiße Suspension von 2.23g (10mmol) 1 in 100ml abs. Äthanol wurde tropfenweise mit 2.34g (20mmol) 52 versetzt, 3h unter Rückfluß erhitzt und bei -15°C ausgefroren. Niederschlag aus Aceton.

Ockerbraune Nadeln, Schmp. 189°C , Ausbeute 1.9g (70% d. Th.)

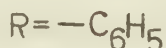
Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

Ber. C 78.82 H 5.14 N 10.20 Mol.-Masse 274.3

Gef. C 79.13 H 4.97 N 9.96 Mol.-Masse 274



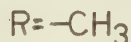
2-N-Dimethylamino-4-phenyl-chinolin (57a)



1.97g (10mmol) 56a wurden mit 20mmol 52 nach der bei 55 angegebenen Vorschrift umgesetzt. Aus Isopropanol.

Farblose Kristalle, Schmp. 116-17°C, Ausbeute 1.7g (69% d. Th.)

2-N-Dimethylamino-4-methyl-chinolin-hydrochlorid (57b)



1.34g (10mmol) 56b wurden mit 20mmol 52 in 30ml abs. Äthanol 3h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 5ml konz. Salzsäure zugesetzt und i. Vak. bis zum dicken Kristallbrei eingengt. Der Niederschlag wurde aus wäßrigem Isopropanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp. 305°C, Ausbeute 1.8g (82% d. Th.)

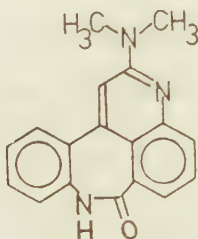
Summenformel: $C_{12}H_{15}N_2Cl$

Ber. C 64.72 H 6.79 N 12.57 Cl 15.92 Mol.-M. 186.3

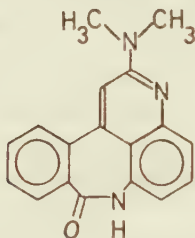
Gef. C 64.64 H 3.82 N 12.46 Cl 15.77 Mol.-M. 186

(Base)

2-N-Dimethylamino-benzazepino[4,5,6:d,e]chinolin-7-on (58)



2-N-Dimethylamino-benzazepino[2,3,4:d,e]chinolin-8-on (59)



I) Eine heiße Suspension von 1.62g (5mmol) 2 bzw 4 in 50ml abs. Äthanol wurde tropfenweise mit 10mmol 52 versetzt und 12h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde auf 20ml eingengt, auf -15°C abgekühlt und der Niederschlag aus Isopropanol umkristallisiert.

58 : Farblose Kristalle, Schmp. 274°C , Ausbeute 0.3g (22% d. Th.)

59 : Grünliche Kristalle, Schmp. $259-60^{\circ}\text{C}$, Ausbeute 0.35g (24%)

II) Eine Lösung von 1.37g (5mmol) 55 in 10ml konz. Schwefel-

säure und 5ml Trifluoressigsäure wurde mit 0.65g Natriumazid versetzt. Es wurde 24h bei Raumtemperatur gerührt, in Eiswasser gegeben und mit Soda neutralisiert. Der Niederschlag wurde zweimal aus Aceton umkristallisiert.

59 : Ausbeute 0.75g(52% d.Th.)

Summenformel: $C_{18}H_{15}N_3O$

Ber. C 74.72 H 5.23 N 14.52 Mol.-Masse 289.3

58 : Gef. C 74.45 H 5.20 N 14.42 Mol.-Masse 289

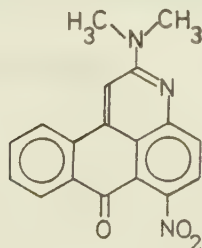
59 : Gef. C 74.20 H 5.19 N 14.51 Mol.-Masse 289

UV: 58 392(log =3.90), 330(3.95), 260(4.53)nm

59 392(3.73), 330(3.92), 260(4.50) (in Dioxan)

2-N-Dimethylamino-6-nitro-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e]

-chinolin-7-on (60)



2.74g (10mmol) 55 wurden in 20ml rauch. Salpetersäure gelöst und nach wenigen Sekunden in Wasser ausgefällt. Nach Neutralisation mit Soda wurde abfiltriert und aus DMF umkristallisiert.

Hellrote, filzige Nadeln, ab 302°C Zersetzung, Ausbeute 2.8g (88%)

Summenformel: $C_{18}H_{13}N_3O_3$

Ber. C 67.71 H 4.11 N 13.15 Mol.-Masse 319.3

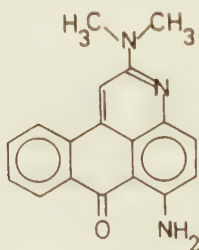
Gef. C 67.21 H 4.15 N 13.35 Mol.-Masse 319

IR: 1655cm^{-1} (CO), 1605cm^{-1} (CN)

NMR (in CF_3COOH): 3.8ppm (s, 6H), 8.8-7.8ppm (m, 7arom.H)

MS: $M^+ 319 - 46(\text{NO}_2) \rightarrow m/e 273 - 15(\text{CH}_3) \rightarrow m/e 258 - 14(\text{CH}_2) \rightarrow m/e 244 - 15(\text{NH}) \rightarrow m/e 229$

2-N-Dimethylamino-6-amino-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e]



-chinolin-7-on(61)

1.60g (5mmol) 60 wurden in Eisessig mit Pd/C bei Raumtemperatur unter Verbrauch von 6 Äquivalenten Wasserstoff hydriert. Nach dem Filtrieren wurde eingeeengt und der Rückstand aus Tetra/n-Butanol umkristallisiert.

Dunkelrote Nadeln, ab 229°C Zersetzung, Ausbeute 1.1g (78% d. Th.)

Summenformel: $C_{18}H_{15}N_3O$

Ber. C 74.72 H 5.23 N 14.52 Mol.-Masse 289.3

Gef. C 74.30 H 5.19 N 14.53 Mol.-Masse 289

IR: 3320cm^{-1} , 3250cm^{-1} (NH_2), 1630cm^{-1} (CO)

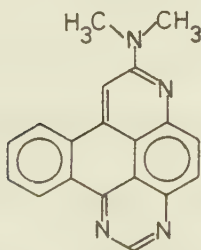
NMR (in CF_3COOH): 3.8ppm (s, 6H), 9.0-8.0ppm (m, 7arom. H)

MS: $\text{M}^+ 289 - 43 (\text{C}_2\text{H}_5\text{N}) \rightarrow \text{m/e} 246 - 28 (\text{H}_2\text{CN}) \rightarrow \text{m/e} 218$

- $28 (\text{CO}) \rightarrow \text{m/e} 190$

2-N-Dimethylamino-7,10-dihydro-(benzo[8,9]-chinolino

- [4,5,6,7:d,e,f]chinazolin(62)



0.72g (2.5mmol) 61 wurden mit 1.96g (5mmol) EMFA und 10ml abs. Benzol versetzt und wie 45c weiterbehandelt. Nach der Äthanolzugabe wurde mit Ammonacetat i." versetzt und 30min erhitzt. In der Kälte schieden sich Kristalle ab, die zweimal aus Aceton umkristallisiert wurden.

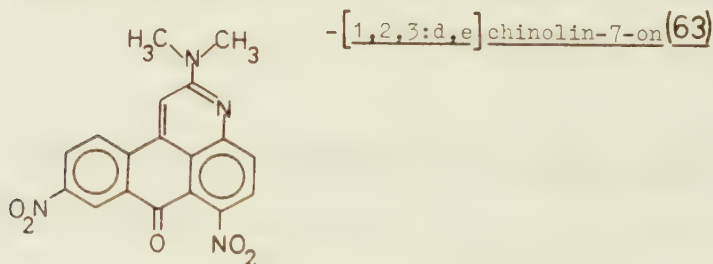
Braune Nadeln, Schmp. 227°C, Ausbeute 0.3g (40% d. Th.)

Summenformel: $C_{19}H_{14}N_4$

Ber. C 76.50 H 4.73 N 18.77 Mol.-Masse 298.3

Gef. C 76.13 H 4.80 N 18.41 Mol.-Masse 298

2-N-Dimethylamino-6,9-dinitro-(1,4-dihydro-naphtho)



1.6g (5mmol) 55 wurden wie bei 60 umgesetzt; die Reaktionszeit wurde auf 12h verlängert. Aus DMF.

Rotviolette Nadeln, ab 330°C Zersetzung, Ausbeute 1.1g (60% d. Th.)

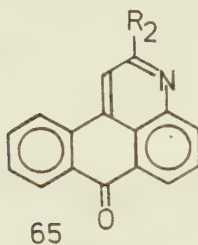
Summenformel: $C_{18}H_{12}N_4O_5$

Ber. C 59.35 H 3.32 N 15.37 Mol.-Masse 364.3

Gef. C 58.97 H 3.31 N 15.43 Mol.-Masse 364

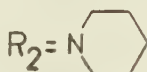
IR: 1665cm^{-1} (CO), 1605cm^{-1} (CN)

NMR(in CF_3COOD): 3.4ppm(s,6H)



2-N-Piperidino-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e]chinolin-

-7-on (65a)



2.23g (10mmol) 1 wurden mit 3.62g (20mmol) 64a versetzt und bei 120°C gerührt. Methanol und Wasser, die bei der Kondensation entstehen, wurden über einen Wasserscheider entfernt. Nach 4h wurden 50ml Äthanol zugesetzt und kurz erhitzt. In der Kälte schieden sich Kristalle ab, die zweimal aus Aceton umkristallisiert wurden.

Ockerbraune, filzige Nadeln, Schmp. 205°C, Ausbeute 1.7g (55% d. Th.)

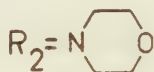
Summenformel: $C_{21}H_{18}N_2O$

Ber. C 80.23 H 5.78 N 8.91 Mol.-Masse 314.4

Gef. C 80.26 H 5.89 N 8.76 Mol.-Masse 314

2-N-Morpholino-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e] chinolin

-7-on(65b)



Die Darstellung erfolgte in der oben beschriebenen Weise

mit 3.64g (20mmol) 64b.

Olivgrüne Nadeln, Schmp. 218°C, Ausbeute 1.6g (50% d. Th.)

Summenformel: $C_{20}H_{16}N_2O_2$

Ber. C 75.93 H 8.85 N 5.10 Mol.-Masse 316.4

Gef. C 76.00 H 8.92 N 5.06 Mol.-Masse 316

2-N-(N'-Methyl)-piperazino-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e]

-chinolin-7-on(65c)



Die Darstellung erfolgte in der oben beschriebenen Weise

mit 3.77g (20mmol) 64c.

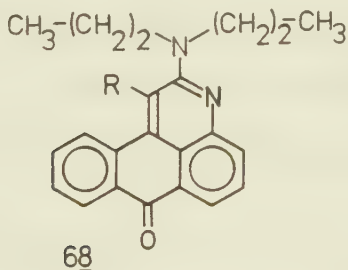
Goldgelbe, schuppige Kristalle, Schmp. 243-44°C, Ausbeute

2.1g (65% d. Th.)

Summenformel: $C_{21}H_{19}N_3O$

Ber. C 76.57 H 5.82 N 12.75 Mol.-Masse 329.4

Gef. C 76.58 H 6.00 N 12.67 Mol.-Masse 329



2-N-Dipropylamino-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e]chinolin-

R = H

-7-on (68a)

2.23g (10mmol) 1 und 20mmol 67a in äthanolischer Alkoholat-

lösung wurden 12h unter Rückfluß erhitzt und auf 50ml Volu-

men eingengt; in der Kälte Niederschlag. Aus Aceton.

Ockerbraune Nadeln, Schm. bereich 145-60°C, Ausbeute 1.9g(57%)

Summenformel: $C_{22}H_{22}N_2O$

Ber. C 79.97 H 6.72 N 8.47 Mol.-Masse 330.4

Gef. C 79.90 H 6.70 N 8.43 Mol.-Masse 330

2-N-Dipropylamino-1-methyl-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e]

$R = CH_3$

-chinolin-7-on(68b)

2.23g (10mmol) 1 wurden mit 20mmol 67b in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Mehrmals aus Petroläther.

Orangefarbene, rosettenförmige Kristalle, Schmp. 89°C,

Ausbeute 0.7g(21% d. Th.)

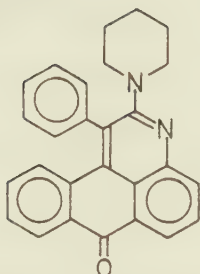
Summenformel: $C_{23}H_{24}N_2O$

Ber. C 80.20 H 7.03 N 8.13 Mol.-Masse 344.5

Gef. C 80.28 H 7.10 N 8.19 Mol.-Masse 344

1-Phenyl-2-N-piperidino-(1,4-dihydro-naphtho)[1,2,3:d,e]

-chinolin-7-on(70)



2.23g (10mmol) 1 wurden mit 20mmol 69 nach der bei 68a angegebenen Vorschrift umgesetzt. Aus Aceton.

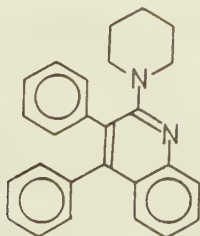
Braune Kristalle, Schmp. üb. 300°C, Ausbeute 1.2g (26% d. Th.)

Summenformel: $C_{27}H_{22}N_2O$

Ber. C 83.02 H 5.68 N 7.17 Mol.-Masse 390.5

Gef. C 82.91 H 5.61 N 7.39 Mol.-Masse 390

2-N-Piperidino-3,4-phenyl-chinolin (71)



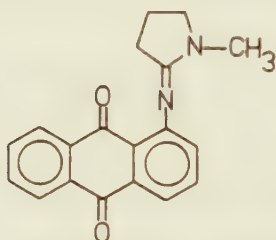
1.97g (10mmol) 56a wurden mit 20mmol 69 nach der bei 68a angegebenen Vorschrift umgesetzt. Aus Isopropanol.

Summenformel: $C_{26}H_{24}N_2$

Ber. C 85.67 H 6.64 N 7.68 Mol.-Masse 364.5

Gef. C 85.73 H 6.53 N 7.73 Mol.-Masse 364

2-(1-Anthrachinonyl)imino-1-N-methyl-pyrrolidin(73)



Eine äthanolische Alkoholatlösung von 20mmol 72 und 2,23g

(10mmol) 1 wurden 1h unter Rückfluß erhitzt und wie 68a

weiterbehandelt. Aus Aceton.

Rote Nadeln, Schmp. $171^{\circ}C$, Ausbeute 1.0g (35% d. Th.)

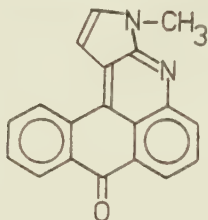
Summenformel: $C_{19}H_{16}N_2O_2$

Ber. C 74.98 H 5.30 N 9.20 Mol.-Masse 304.4

Gef. C 74.78 H 5.42 N 9.16 Mol.-Masse 304

(N-Methyl-pyrrolo [2',3':b] - 1,4-dihydro-naphtho [1,2,3:d,e])

-chinolin-7-on (75)



2.23g (10mmol) 1 wurden in 100ml abs. Äthanol heiß suspendiert und tropfenweise mit 20mmol 72 in äthanolischer Alkoholatlösung versetzt. Es wurde trockene Luft durch die Lösung geblasen und die Ölbadtemperatur auf 130°C erhöht. Nach 6h wurde abgekühlt und der Niederschlag aus Eisessig umkristallisiert.

Orangerote Kristalle, Schmp. 242°C, Ausbeute 2.1g (73% d. Th.)

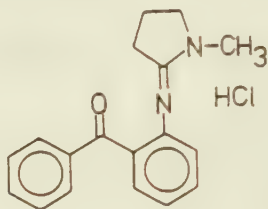
Summenformel: $C_{19}H_{12}N_2O$

Ber. C 80.26 H 4.26 N 9.84 Mol.-Masse 284.3

Gef. C 79.74 H 4.41 N 9.78 Mol.-Masse 284

2-(Benzophenon-2-yl)imino-1-N-methyl-pyrrolidin-hydrochlorid

(76)



1.98g (10mmol) 56a wurden mit 20mmol 72 in äthanolischer Alkoholatlösung versetzt und 2h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von 5ml konz. Salzsäure in der Kälte wurde bis zum Kristallbrei eingeengt, abgesaugt und aus wäßrigem Isopropanol umkristallisiert.

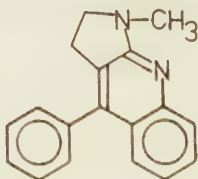
Farblose Kristalle, Schmp. 180°C, Ausbeute 1.5g (48% d. Th.)

Summenformel: $C_{18}H_{19}N_2OCl$

Ber. C 68.68 H 6.09 N 8.89 Cl 11.26 Mol.-M. 278.3

Gef. C 68.59 H 6.03 N 8.93 Cl 11.28 Mol.-M. 278

4-Phenyl-(N-methyl)-pyrrolino[2,3:b]chinolin(77)



1.97g (10mmol) 56a wurden wie bei 76 umgesetzt, die Reaktionszeit aber auf 6h verlängert. Durch Einengen entstand ein Niederschlag, der aus Aceton umkristallisiert wurde.

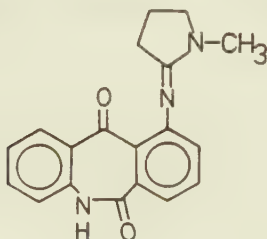
Farblose Kristalle, Schmp. 185-86°C, Ausbeute 1.9g (73% d. Th.)

Ber. C 83.05 H 6.20 N 10.76 Mol.-Masse 260.3

Gef. C 83.06 H 6.00 N 10.89 Mol.-Masse 260

1-N-(N-Methyl-pyrrolidin-2-yl)imino-5,6-dihydro-morphanthri-

din-5,11-dion (78)



2.38g (10mmol) 2 und 20mmol 72 in äthanolischer Alkoholatlösung wurden 12h unter Rückfluß erhitzt, auf 20ml eingeeengt und auf Eis gegeben. Der Niederschlag wurde zweimal aus Isopropanol umkristallisiert.

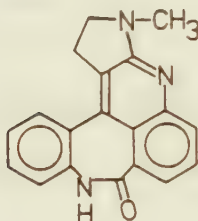
Farblose Kristalle, Schmp. 221°C, Ausbeute 1.0g (31% d. Th.)

Summenformel: $C_{19}H_{17}N_3O_2$

Ber. C 71.46 H 5.37 N 13.15 Mol.-Masse 319.4

Gef. C 71.40 H 5.41 N 13.07 Mol.-Masse 319

(N'-Methyl-pyrrolino[2',3':b]-benzazepino[4,5,6:d,e])
-chinolin-8-on(79)



0.8g (2.5mmol) 78 wurden bei 240°C Ölbadtemperatur trocken erhitzt. Es sublimierten gelbe Kristalle.

Ab 250°C Zersetzung, Ausbeute 0.5g (62% d. Th.)

Summenformel: $C_{19}H_{15}N_3O$

Ber. C 75.73 H 5.02 N 13.94 Mol.-Masse 301.3

Gef. C 76.05 H 5.47 N 10.51 Mol.-Masse 301

IR: 3180cm⁻¹ (NH), 1655cm⁻¹ (CO), 1615cm⁻¹ (CN)

¹H-NMR (in CF₃COOH/DMSO-d₆): 10.5ppm (s, Amid-H), 8.4-7.2ppm

(m, 7arom.H), 4.0 und 3.5ppm (je 1dd, J=14Hz und 6Hz, 2XCH₂),

3.4ppm (s, N-CH₃)

Literaturverzeichnis

1. G.Caronna und S.Palazzo, *Gaz.Chim.Ital.* 83, 533(1953)
2. V.Gülke, Dissertation Berlin 1973
3. M.Protiva, J.O.Jolek, E.Svatek u.a., *Collect.Czech.Chem. Commun.* 30(2), 445-62(1965)
4. G.M.Coppola, G.E.Hardtman und R.I.Mansukhani, *J.Org.Chem.* 40(1975)24, 3602
5. J.Dusemund, Dissertation Berlin 1970
6. A.E.Drukker, *U.S.* 3 350 391 (1967)
C.A. 67, 82 128(1967)
7. N.Blazevic und F.Kaifez, *J.Heterocycl.Chem.* 7, (1970)1173
8. S.J.Angyal, *Org.Reactions* 8(1954)197
9. M.Sommelet, *C.R.Acad.Sci* 157(1913)852
10. S.Palazzo, *C.A.* 55, 12 412(1961)
11. K.Schnabel, Dissertation Berlin 1968
12. W.L.Steele, *Diss.Abstr.* 25, 61(1964)
13. H.A.Staab, F.Vogtle und Mannschreck, *Tetrahedron Lett.* 697, 1965

16. H.Kessler, Angew.Chem. 82, 237(1970)
17. H.Günther, NMR-Spektroskopie, Kap.VII, 240
18. H.Bredereck, F.Effenberger, K.A.Hirsch und D.Zeyfang,
Chem.Ber. 103, 222(1970)
19. H.Meerwein, W.Florian, N.Schön und G.Stopp, Justus Liebigs
Ann.Chem. 641, 1(1961)
20. H.Eilingsfeld, M.Seefelder und H.Weidinger, Angew.Chem.
72, 839(1960)
21. P.A.S. Smith, Org.Reactions 3, 337-450 und
J.Am.Chem.Soc. 70, 320(1948)
22. H.Eilingsfeld, Ger. 1 221 240(BASF)1966,
C.A. 65, 15 297(1966)
23. K.Klemm, Dissertation T.H. Stuttgart 1959
24. E.B.Pedersen, Acta Chem.Scand B 30 (1976) No2
25. K.C.Medhi und G.S.Kastha, Indian J. Phys. 38, 483(1964)
26. H.Bredereck, R.Gompper, K.Klemm und B.Fröhlich, Chem.Ber.
94, 3119(1961)

27. H.Bredereck, F.Effenberger und G.Simchen, Angew.Chem.
73(1961)Nr.14
28. R.W.J.Carney, U.S. 3 668 207(1972)
C.A. 77, 126 452(1972)
29. H.Bredereck, R.Gompper und K.Klemm, Angew.Chem. 71, 32(1959)
30. W.Ried und P.Weidemann, Chem.Ber. 104, 3329(1971)
31. Ned.D.Heindel und P.D.Kennewell, Chem.Comm. 1969, 2, 38
32. H.Tanida, J.pharmac.Soc.Japan(Yakugakuzasshi) 78, 584(1958)
33. C.B.Reese, J.chem.Soc(London) 1958, 899
34. H.Eilingsfeld, H.Weidinger und G.Haese, Ger 1 159 456(1963)
35. H.Bredereck u.a. Chem.Ber. 101, 42(1968)
36. A.M.Duffield, H.Budzikiewicz, C.Djerassi und D.H.Williams,
J.Am.Chem.Soc. 87, 810(1965)
37. H.Bredereck, F.Effenberger und H.P.Beyerlein, Chem.Ber.
97, 3076(1964)
38. H.Bredereck, K.Bredereck, Chem.Ber. 98, 1078(1965)
39. H.Eilingsfeld, M.Seefelder und H.Weidinger, Chem.Ber.
96, 2671(1963)

Lebenslauf

Manfred Dürr geb. am 11. April 1950 in Nürnberg als
Sohn des Postinspektors Arno Dürr und
seiner Ehefrau Klara, geb. Woller

Schulbildung Sept. 1956 - Juli 1960 Volksschule in
Neustadt/Aisch, Sept. 1960 - Juni 1964
Oberrealschule in Neustadt/A., Juli 1964
- Juli 1969 OHM-Gymnasium (math.-nat.)
in Erlangen

Reifeprüfung Juni 1969 in Erlangen

Praktikantenzeit Okt. 1969 - Sept. 1971, Kannen-Apotheke,
Erlangen, Apotheker Dr. Trümbach

Pharmazeutische
Vorprüfung Juli 1971 in Nürnberg

Studium der
Pharmazie Nov. 1971 - Juli 1972 in Bamberg (Phil.-
-Theol. Hochschule); Okt. 1972 - Feb. 1975
in Berlin(FU)

1. Prüfungsabschnitt Okt. 1973
2. Prüfungsabschnitt März 1975

Approbation April 1975

Promotion Von Mai 1975 - Mai 1978 unter Anleitung
von Prof. Dr. F. Eiden

Verw. wiss. Ass. Seit August 1975

